

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

**0 321 864
A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: 88121011.6

22

Anmeldetag: 15.12.88

51

Int. Cl. 4: C07D 413/12 , C07D 265/36 ,
C07C 127/19 , C07C 95/08 ,
C07D 213/38 , C07D 233/61 ,
C07C 103/183 , C07D 213/20
,
A61K 31/535 , A61K 31/14

30

Priorität: 19.12.87 DE 3743265

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.06.89 Patentblatt 89/26

64

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM KG
Postfach 200
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

84

BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT

Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL G.M.B.H.
Postfach 20
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

64

GB

72

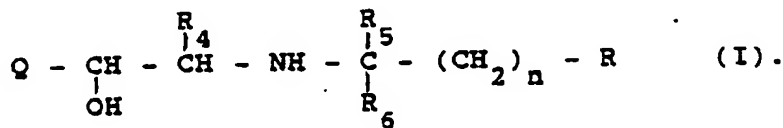
Erfinder: Schromm, Kurt, Dr.
In der Dörrwiese 35
D-6507 Ingelheim(DE)
Erfinder: Mentrup, Anton, Dr.
Blebricher Allee 15
D-6200 Wiesbaden(DE)
Erfinder: Renth, Ernst-Otto, Dr.
Frankenstrasse 11
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
Erfinder: Muacevic, Gojko, Dr.
In der Dörrwiese 13
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
Erfinder: Traunecker, Werner, Dr.
Birkenweg 1
D-6538 Münster-Sarmsheim(DE)

54

Neue Ammoniumverbindungen, ihre Herstellung und Verwendung.

57

Die neuen Verbindungen der Formel



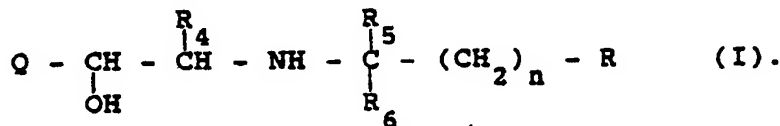
(die Bedeutung der Symbole ist in der Beschreibung angegeben) sind nach üblichen Verfahren in an sich bekannter Weise herstellbar; sie können als Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

EP 0 321 864 A2

Neue Ammoniumverbindungen, ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue quartäre Ammoniumverbindungen, die nach an sich bekannten Verfahren hergestellt und als Arzneistoffe, insbesondere für die inhalative Anwendung, verwendet werden können.

Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel



In dieser Formel bedeutet:

Q: den substituierten Phenylrest broncholytisch wirksamer Verbindungen;

R: einen Rest, z.B. einen Alkoxy-, Arylalkoxy-, Aryloxyalkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Arylcarbonamidorest, einen heterocyclischen Rest oder heterocyclisch substituierten Carbonamidorest, der eine quartäre Ammoniumgruppierung enthält,

R₄: H, CH₃, C₂H₅;

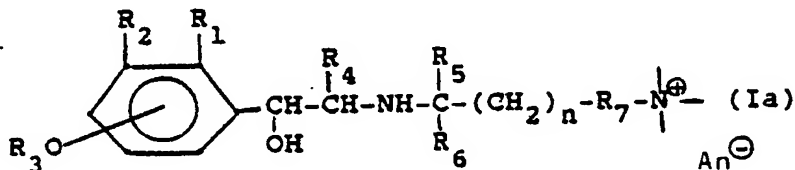
R₅: H, CH₃;

R₆: H, CH₃;

n: 1, 2, 3, 4 oder 5.

Es wurde gefunden, daß die Einführung einer quartären Ammoniumgruppe an geeigneter Stelle in das Molekül bekannter inhalativ wirksamer Broncholytika es ermöglicht, bei weitgehender Erhaltung der broncholytischen (topischen) Wirkung die störenden systemischen Nebenwirkungen größtenteils auszuschalten. Wie sich gezeigt hat, kann die Art der quartären Ammoniumgruppierung innerhalb eines großen Variationsbereichs gewählt werden, ohne daß die erfindungsgemäße Differenzierung von gewünschten und unerwünschten Wirkungen entscheidend beeinträchtigt würde.

Die neuen Verbindungen lassen sich im wesentlichen durch die Formel



wiedergegeben.

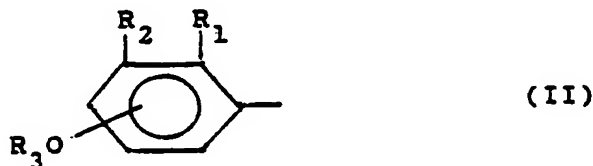
Soweit nichts anderes angegeben ist, bedeutet in dieser Formel und im folgenden n: 1, 2, 3, 4 oder

5;

R₁: H, CH₃, OCH₃, Cl, F;

R₂: H, R₃O, CH₂OH, NHCHO, NHCOCH₃, NHSO₂CH₃, NHCONH₂;

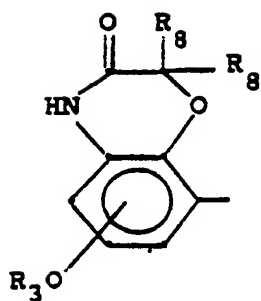
R₃: H, Acyl, N,N-Dialkylcarbamoyl, wobei sich die Gruppe R₃O in 4- oder 5-Stellung befindet; die Gruppe



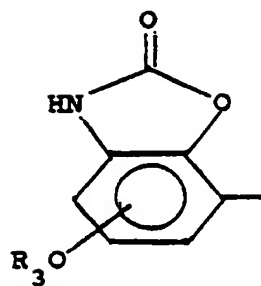
steht außerdem für

5

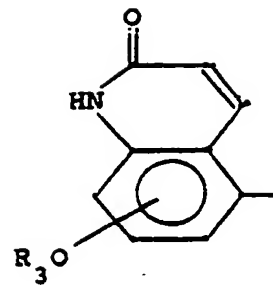
10



(IIa)



(IIb)



(IIc)

15

R₄: H, CH₃, C₂H₅;R₅: H, CH₃;R₆: H, CH₃;

15 R₇: eine Einfachbindung oder ein zweibindiges Brückenglied, das auch über Ringatome eines
 20 Heterocyclus an den Ammoniumstickstoff gebunden sein kann;

R₈: H oder CH₃;-N[⊕]: eine quartäre Ammoniumgruppe.An[⊖]: 1 Äquivalent eines Anions

20 Die Gruppierung -R₇-N[⊕]- steht (während n und R₁ bis R₆ die obige Bedeutung haben), hauptsäch-
 25 lich für

-E (III a)

-Ar-B-E (III b)

-O-Ar-B-E (III c)

-NH-CO-E (III d)

30 -NH-CO-Ar-B-E (III e)

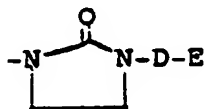
-O-(C_mH_{2m})-A-E (III f)-O-(C_mH_{2m})-A-Ar-B-E (III g)

35



(III h)

40



(III i)

45

Dabei bedeuten

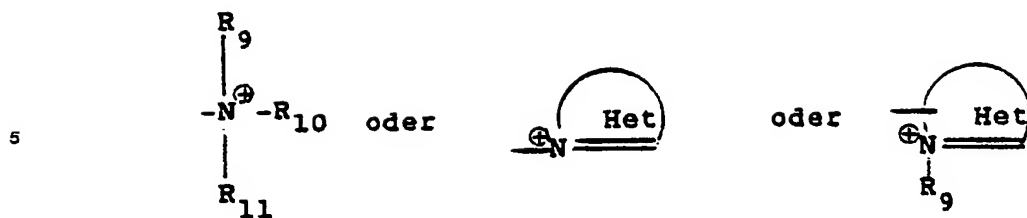
m: 2, 3, 4, 5 oder 6;

A: eine Einfachbindung oder NH-CO-(C₁-C₄)-Alkylen;B: eine Einfachbindung oder -O-(C₁-C₄)-Alkylen-, -NH-CO-(C₁-C₄)-Alkylen-, -(C₁-C₄)-Alkylen-;

50 D: -(C₁-C₄)-Alkylen-

E: die Gruppen

55



10 Ar: Arylen, insbesondere unsubstituiertes oder substituiertes Phenylen oder Naphthylen;



N-Heterocyclen, die mit einem Benzolring kondensiert und unsubstituiert oder substituiert sein können und die gegebenenfalls ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome im Ring enthalten können;

20 R_9 : (C₁-C₄)-Alkyl;

R_{10} : (C₁-C₄)-Alkyl;

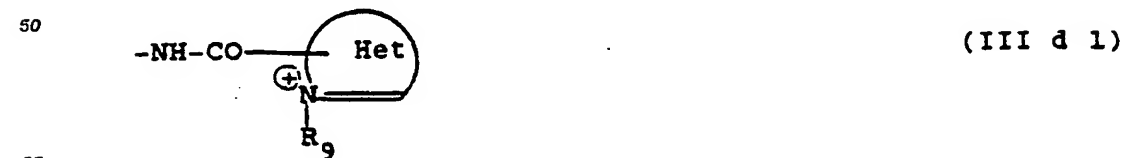
R_{11} : (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-COO[⊖], (C₁-C₄)-Alkyl-SO₃[⊖], (C₁-C₄)-Alkyl -OH, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, R_9 und R_{10} gemeinsam auch (C₄-C₆)-Alkylen.

Hervorzuheben sind (für $-R_7-$ N^{\oplus}):

25 $-N^{\oplus}R_9R_{10}R_{11}$ (III a 1)

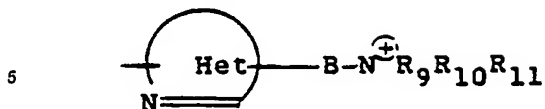


40 $-Ar-B-N^{\oplus}R_9R_{10}R_{11}$ (III b 1)

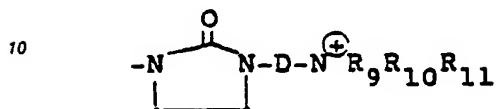


$-NH-CO-Ar-B-N^{\oplus}R_9R_{10}R_{11}$ (III e 1)

$-O-(C_mH_{2m})-A-N^{\oplus}R_9R_{10}R_{11}$ (III f 1)



(III h 1)

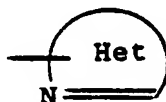


(III i)

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Enantiomerengemische, insbesondere als Racemate, gegebenenfalls auch Diastereomerenpaare, und als reine Enantiomere vorliegen, jeweils auch als Salze mit (vorzugsweise physiologisch verträglichen) Säuren.

20 Die Alkyl- und Alkylengruppen in den obigen Definitionen können geradkettig oder verzweigt sein. Soweit keine näheren Angaben gemacht sind, enthalten sie 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 C-Atome. Dies gilt auch für die C-Ketten, die Bestandteil anderer Reste sind. Als Substituenten in Aryl(en) kommen vor allem F, Cl, CH₃, CH₃O in Betracht, wobei mit "Aryl" bzw. "Arylen" die entsprechenden von Benzol bzw. Naphthalin abgeleiteten Reste gemeint sind. "Acylreste" sind hier Carbonsäurereste mit bis zu 7 C-Atomen, insbesondere Acetyl. Die Brücke R₇ kann mit dem N-Atom der quartären Ammoniumgruppe verknüpft sein. Falls die quartäre Ammoniumgruppe Bestandteil eines Heterocyclus ist, kann die Brücke auch mit einem anderen Ringatom des Heterocyclus verbunden sein. Reste der Formel

25



sind vor allem

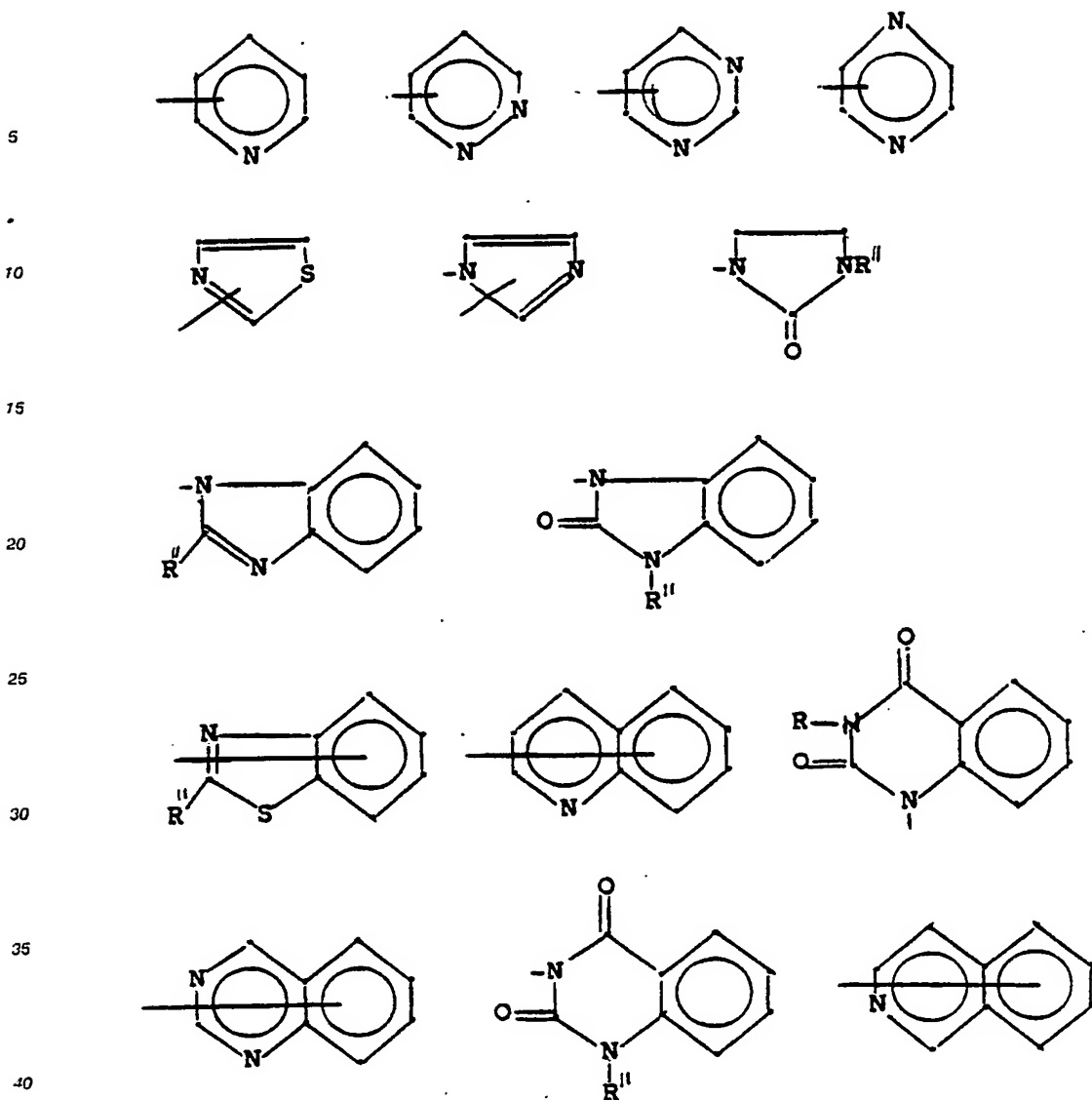
35

40

45

50

55



ferner Triazine; R' gleich H oder C₁-C₄-Alkyl)

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht

R₁ für H, CH₃, OCH₃, Cl, F;

R₂ für OH oder - im Falle R₁ gleich Cl, F -für H;

Typische Beispiele für E sind z.B.

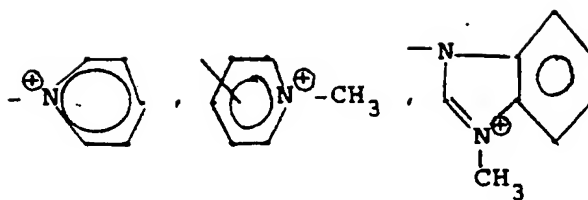
-N⁺(CH₃)₃,

-N⁺(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻,

-N⁺(CH₃)₂-(CH₂)₄-SO₃⁻,

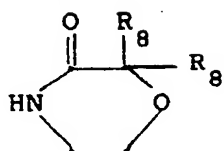
-N⁺(CH₃)₂CH₂CH₂CO₂⁻.

5

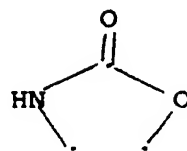


10 R₁ und R₂ gemeinsam für

15



oder



;

20 R₃ für H, ;
 R₄ für H, C₂H₅;
 R₅, R₆: beide für H oder beide für CH₃;
 n für 1, 2 oder 3;

25

30

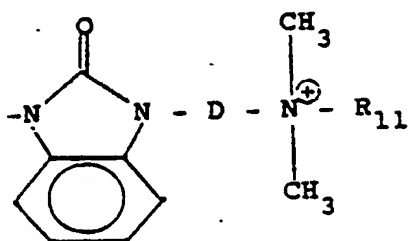
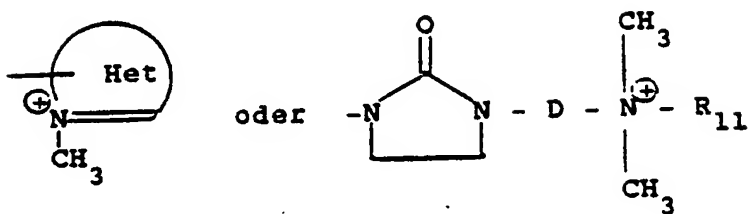
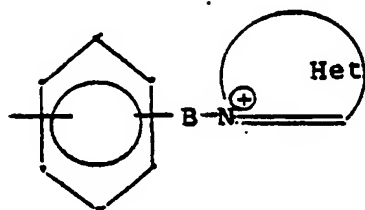
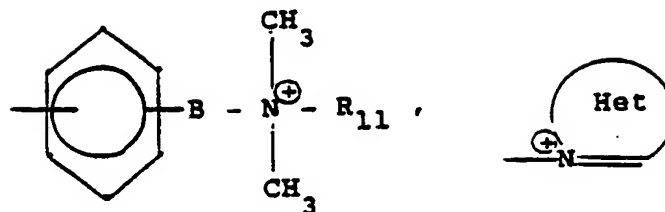
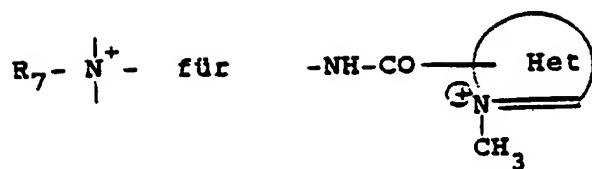
35

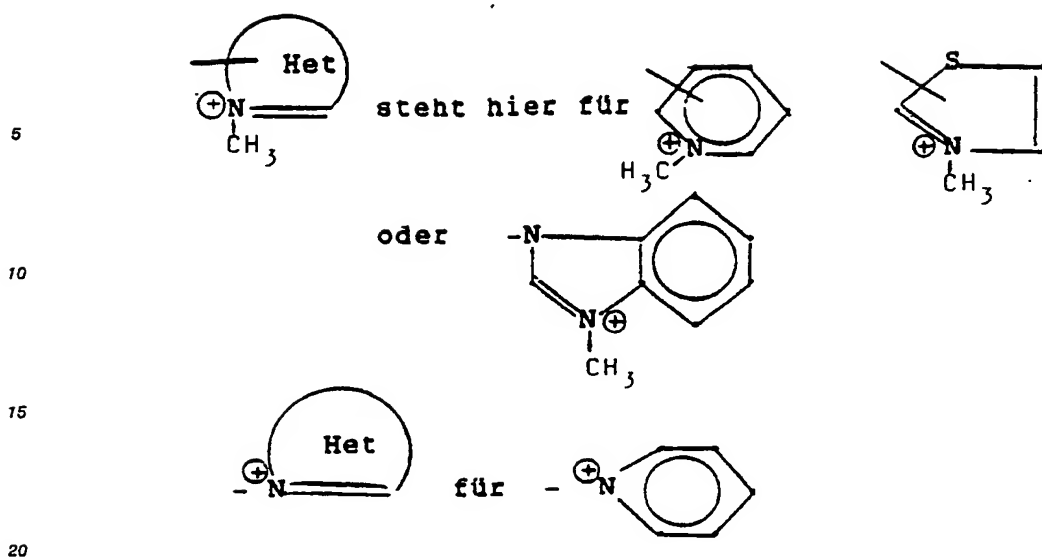
40

45

50

55





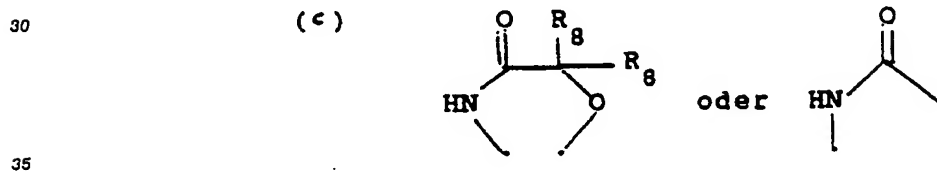
während B, D und R₁₁ die obige Bedeutung haben.

Besonders hervorzuheben sind die Verbindungen, in denen sich die nachstehenden Substituentenkombinationen finden:

25 R₁/R₂/OR₃:

(a) CH₃ oder OCH₃/OH/4-OH

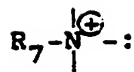
(b) H/OH/4- oder 5-OH



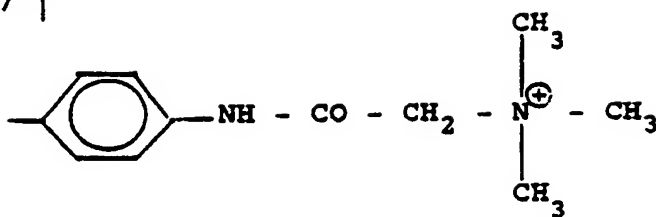
(R₁ und R₂ gemeinsam)/4- oder 5-OH

R₄: H, wenn R₅ und R₆ CH₃;

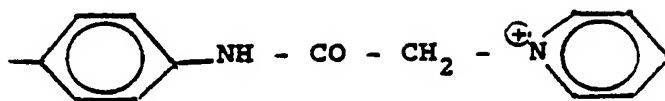
und C₂H₅, wenn R₅ und R₆ H sind;



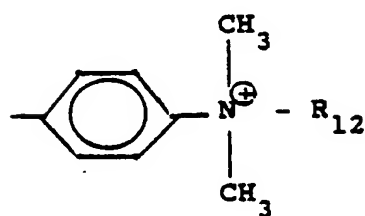
5



10

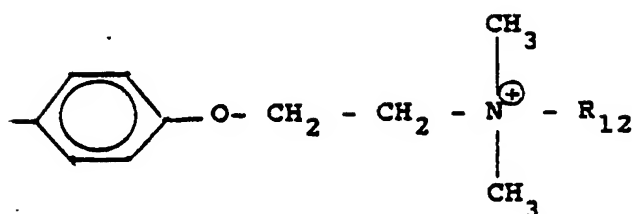


15



20

25



30

35



40

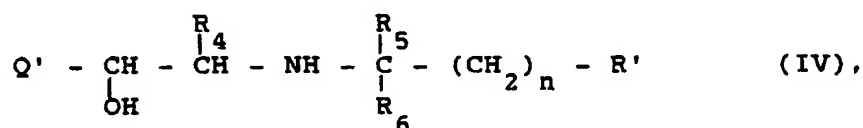
$R_2, R_3:$ $\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{---COO}^\ominus, \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---COO}^\ominus, \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---SO}_3^\ominus$;

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Enantiomergemische, insbesondere als Racemate, gegebenenfalls auch Diastereomerenpaare, und als reine Enantiomere vorliegen, jeweils auch als Salze mit (vorzugsweise physiologisch verträglichen) Säuren.

Die neuen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden:

1. Quaternierung von Verbindungen der Formel

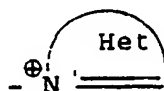
50



55

in der n, R_4, R_5 und R_6 die obige Bedeutung haben und R' für einen Rest steht, der mit R übereinstimmt, außer daß er anstelle der quartären Ammoniumgruppe eine tertiäre Aminogruppe enthält und in der Q' die

gleiche Bedeutung wie Q hat, wobei jedoch etwa darin vorhandene OH-Gruppen, wie auch die zentrale NH-Gruppe, durch hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen geschützt sein können, mit geeigneten Alkylierungsmitteln umgesetzt und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen mit Wasserstoff/Katalysator entfernt. Das Verfahren eignet sich zur Herstellung derjenigen Verbindungen der Formel I, in denen die quartäre Ammoniumgruppe nicht die Form

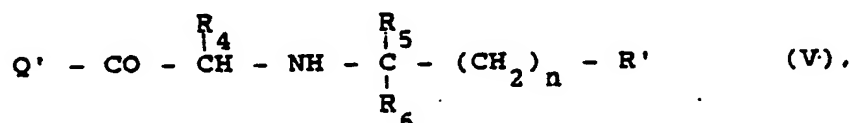


hat.

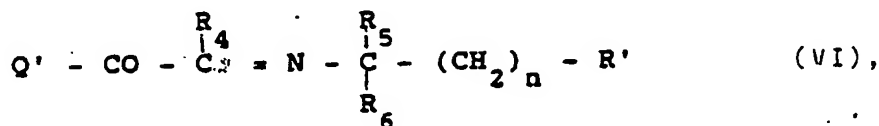
Zur Einführung von (C₁-C₄)-Alkylen-SO₃^Θ eignen sich vor allem Cl-(C₁-C₄)-Alkylen-SO₃Na und HO-(C₁-C₄)-Alkylen-SO₂-O-(C₁-C₄)-Alkylen-SO₃Na.

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem inerten polaren Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (bis etwa 100 °C).

Die Ausgangsstoffe der Formel IV können ebenfalls nach an sich bekannten Methoden erhalten werden. So können Aminoketone der Formel

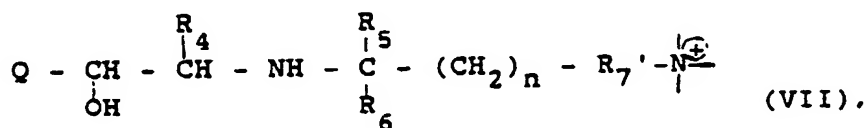


oder Schiffsche Basen der Formel

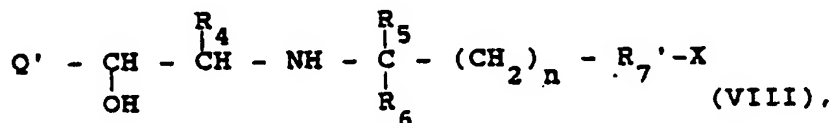


worin die Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, durch Reduktion mit Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren wie Palladium, Platin oder Raney-Nickel oder mit Hydriden wie NaH in geeigneten Lösungsmitteln, z.B. Ethanol in Verbindungen der Formel IV umgewandelt werden. Schutzgruppen können gewünschtenfalls in üblicher Weise entfernt werden.

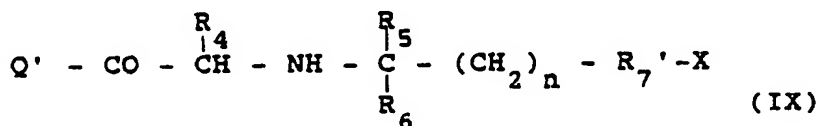
2. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin die Symbole die obige Bedeutung haben, R₇' eine solche Gruppe R₇ darstellt, die über ein aliphatisches C-Atom an den quartären Ammoniumstickstoff gebunden ist, Umsetzung einer Verbindung der Formel



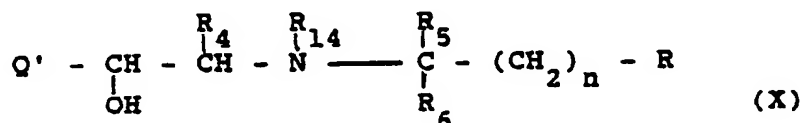
worin die Symbole die obige Bedeutung haben und X eine Gruppe bedeutet, die unter Bindung von R₇' - (und damit Quaternisierung) an das Stickstoffatom eines entsprechenden tertiären Amins abgespalten wird. Die abspaltbare Gruppe X ist bevorzugt Chlor, Brom oder Jod oder ein Alkyl- oder Arylsulfonsäurerest. Die Komponenten werden in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel wie Methanol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und ca. 100° C zur Reaktion gebracht.
 5 Eventuell vorhandene hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen werden nach der Umsetzung nach üblichen Methoden entfernt.
 Die Ausgangsstoffe der Formel VIII lassen sich z.B. aus Aminoketonen der Formel



mit Hydriden wie Natriumhydrid oder Diboran herstellen.

Die Verbindungen der Formel IX sind ihrerseits nach an sich bekannten Methoden erhältlich.

3. Entfernung von hydrogenolytisch abspaltbaren Schutzgruppen aus einer Verbindung der Formel



in der R₁₄ für Wasserstoff oder eine hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe steht und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die Verbindung X jedoch mindestens eine abzuspalten-
 30 de Schutzgruppe enthält,

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators.

Die Entfernung der Schutzgruppen wird zweckmäßig mit Palladium als Katalysator in einem inerten Lösungsmittel vorgenommen.

Die Ausgangsstoffe können nach üblichen Methoden, z.B. analog den obigen Verfahren 1 und 2 gewonnen werden.
 35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein asymmetrisches C-Atom. Zur Gewinnung bestimmter Enantiomere bzw. (im Fall mehrerer Asymmetriezentren) diastereomere Antipodenpaare verwendet man zweckmäßig Ausgangsstoffe, z.B. der Formel IV oder X, in denen an den betreffenden Asymmetriezentren von vornherein die gewünschte Konfiguration vorliegt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise in Salze mit physiologisch verträglichen Säuren übergeführt.
 40

Die neuen Verbindungen sind als Arzneistoffe verwendbar. Sie haben vor allem broncholytische, spasmolytische und antiallergische Wirkung, erhöhen die Ciliartätigkeit und verringern entzündlich-exsudative Reaktionen. Sie sind daher u.a. für die Behandlung aller Formen von Asthma und Bronchitis verwendbar.
 45

Die therapeutische und prophylaktische Dosis ist abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes.

Für einen Erwachsenen beträgt die Dosis bei der bevorzugten inhalativen Anwendung 0,001 - 0,5 mg pro die. Die Zubereitung der Präparate erfolgt in der galenisch üblichen Weise mit gebräuchlichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen auch mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden können, z.B. mit Parasympatholytika (z.B. Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid), Selcretolytika (z.B. Bromhexin, Ambroxol), Antibiotika (z.B. Doxycyclin), Corticosteroiden (z.B. Beclomethason, Flunisolid, Budesonid, Dexamethason, Flumethason, Triamcinolonacetonid und ihre 17- und/oder 21-Ester, etwa Beclomethasondipropionat, ferner die physiologisch verträglichen Salze der genannten Verbindungen),
 50 anderen Asthmamitteln wie Dinatriumcromoglicat, Nedocromil und Antiallergika.

Formulierungsbeispiele

1. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7µm) werden in einer Menge von 0,02 mg mit 10 mg mikronisierter Lactose und gegebenenfalls geeigneten Mengen weiterer Wirkstoffe in Hartgelatinekapiteln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 3345 722, inhaliert.

2. Dosieraerosol

Wirkstoff gemäß Beispiel 8	0,1 Gew.-%
Sorbitantrioleat	0,5 Gew.-%
Monofluortrichlormethan und Difluordichlormethan (2:3)	99,4 Gew.-%

Die Mischung wird in Dosieraerosolgeräte üblicher Art abgefüllt. Die Dosiervorrichtung wird beispielsweise so ausgelegt, daß pro Hub 0,05 ml der Zubereitung abgegeben werden.

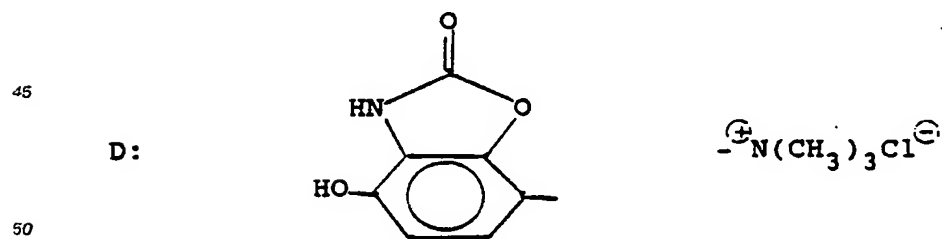
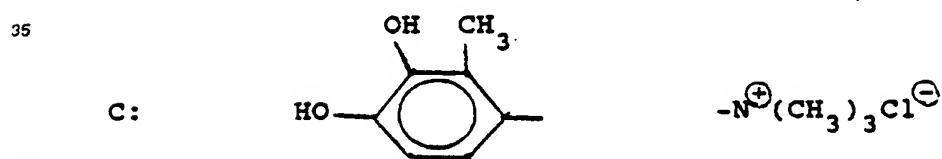
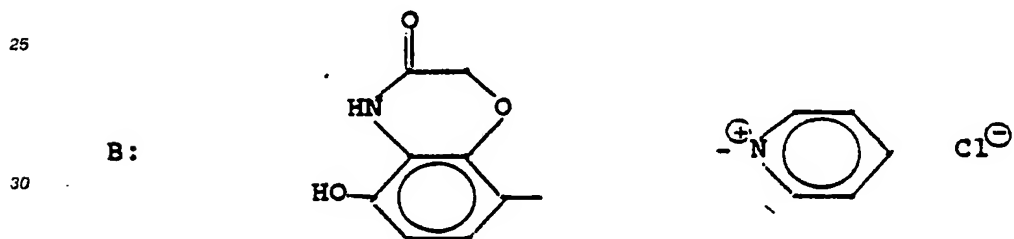
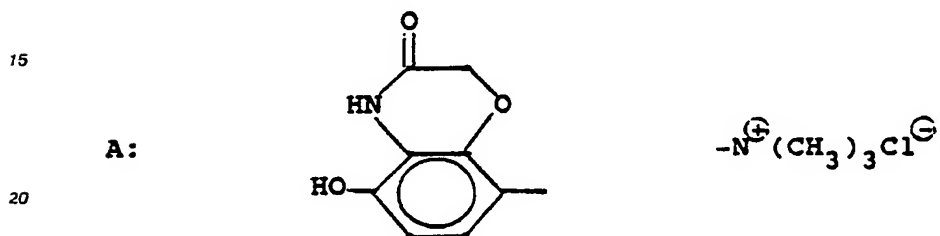
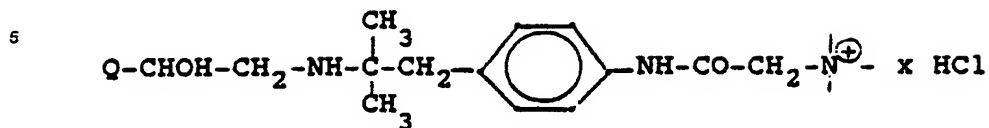
Der Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, daß bei der inhalativen Applikation im Vergleich zu bekannten bronchospasmolytischen β -Mimetika eine besonders ausgeprägte Selektivität im Verhältnis Bronchospasmolyse zu Herzfrequenzsteigerung, positiv inotropen Effekten und Tremor festzustellen ist. Die broncholytische Wirkung wird mit geringen Dosen erzielt, die Wirkung hält lange an.

Im folgenden sind einige pharmakologische Wirkungsangaben für erfindungsgemäße Verbindungen zusammengestellt.

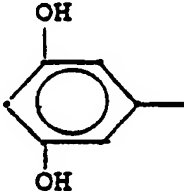
Es wurde die inhalative EC_{50} am wachen, nüchternen Meerschweinchen nach Kallos P. und Pagel, W. (Acta med. scand. 91, 292 (1937)) ermittelt (Histaminspasmus). Die Substanzen wurden in Form einer wäßrigen Lösung geprüft.

EC_{50}	%
A	0,06
B	0,06
C	0,09
D	0,06
E	0,5
F	0,3
G	0,02
H	0,05
I	0,02
J	0,004
K	0,02

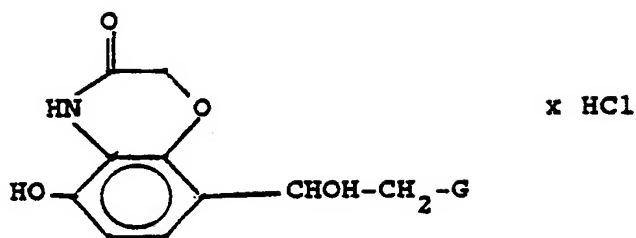
Geprüfte Verbindungen



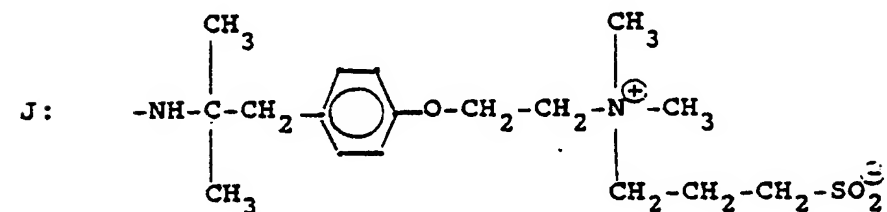
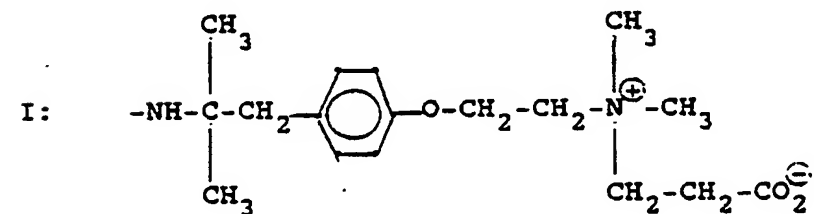
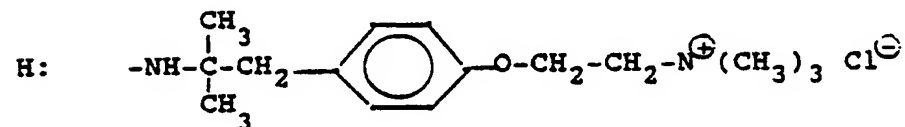
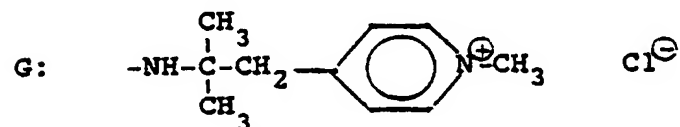
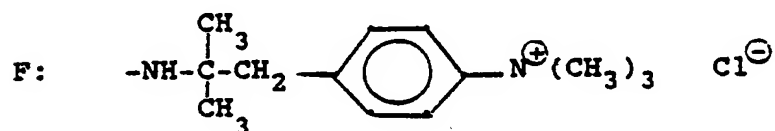
55

Verbindung	Q	$\text{-}\overset{+}{\text{N}}\text{-}$
5		
E:		$\text{-}\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		

Verbindungen der Formel

Verbin-
dung

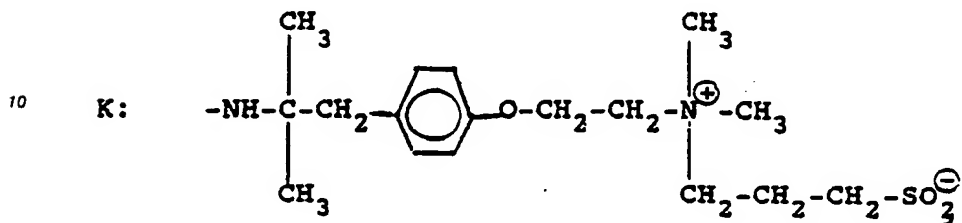
G



Verbin-
dung

G

5



15

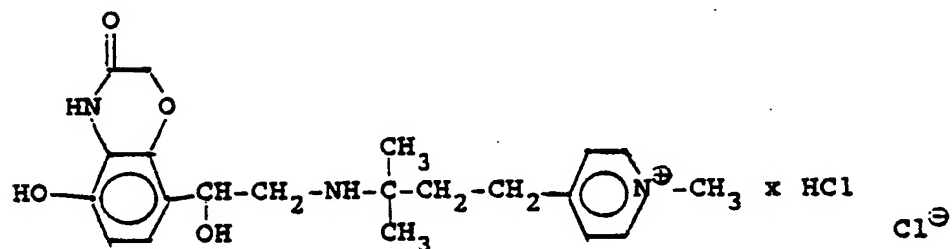
Zu Verfahren 1:

20

Beispiel 1

25

30



35

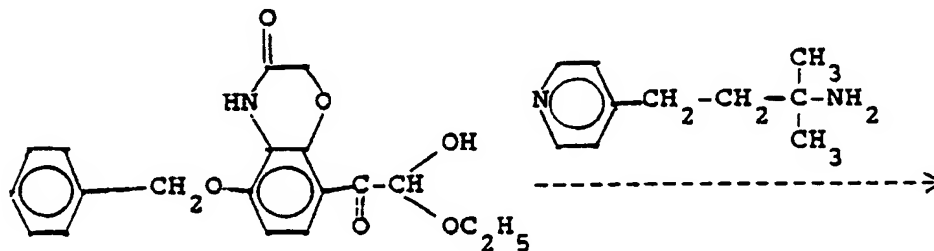
1,9 g 5'-Hydroxy-8'-{1-Hydroxy-2-[4-(4-Pyridyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethyl}-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on-monohydrochlorid werden in einer Mischung von 3 ml Dimethylformamid/1 ml Wasser gelöst und mit 1,27 g Methyljodid zersetzt. Nach 12 Stunden wird die Lösung mit 5 ml Alkohol versetzt, mit konz. HCl angesäuert und mit Aceton verdünnt; die ausgefallenen Kristalle werden nach ~ 1 Stunde abgesaugt und durch Umfällen am Wasser, konz. Salzsäure und Alkohol erhält man 1,2 g der Verbindung. Fp. 207-209° C, 56 % d.Th.

40

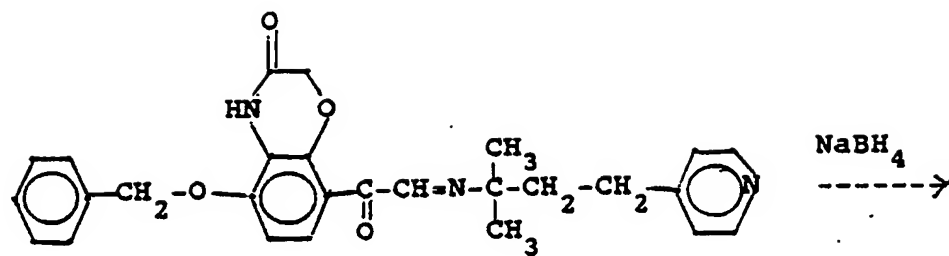
Die Ausgangsverbindung kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

45

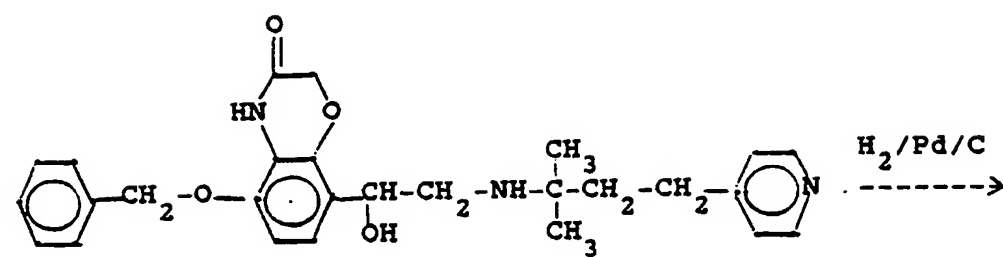
50



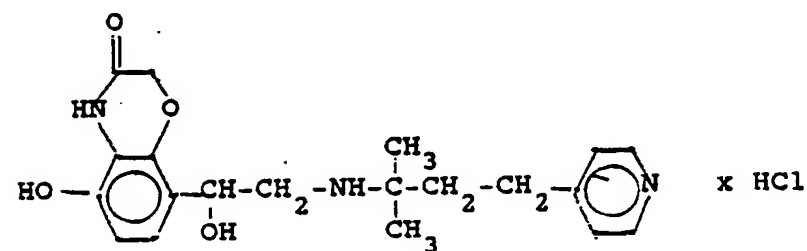
55



(Fp. 170-171°C)

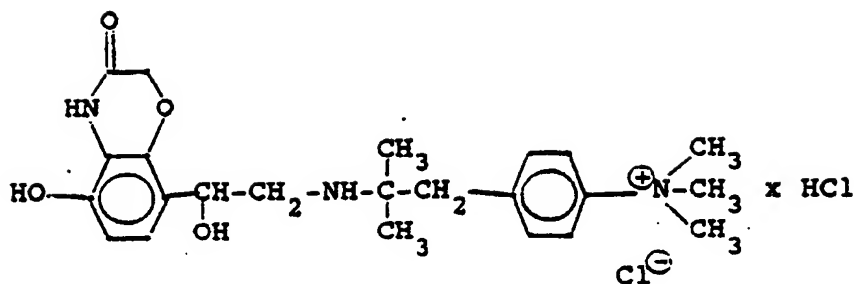


(Fp. 157-160°C)



(Fp. 175°C (Zers.))

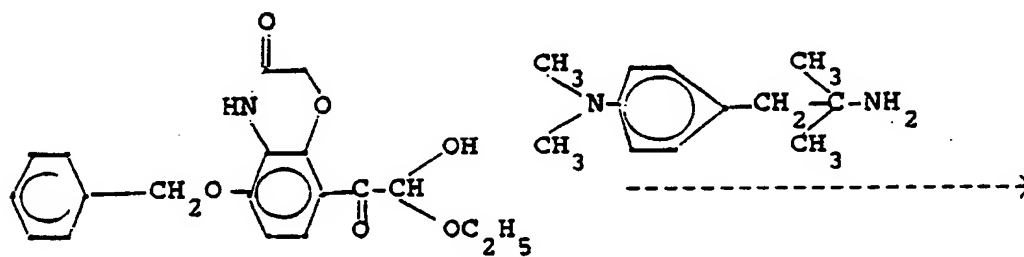
Beispiel 2

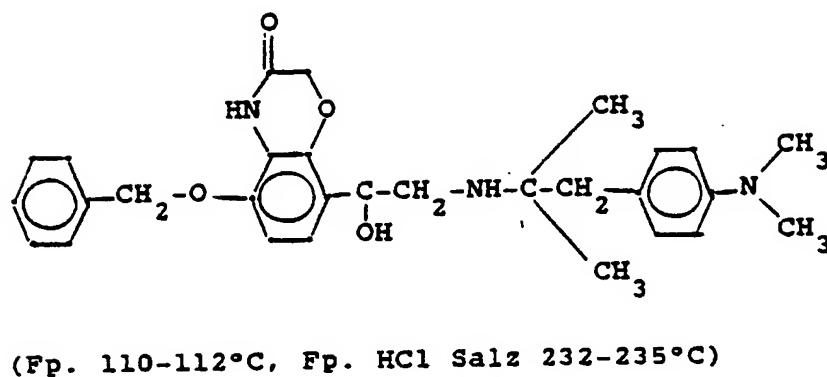
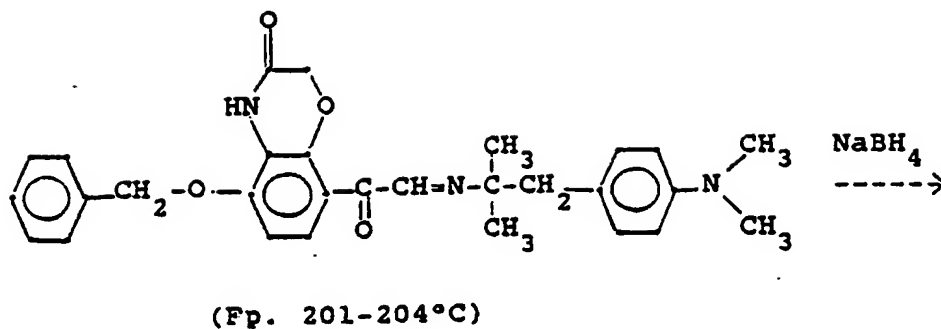


3,7 g 5'-Benzyloxy-8'-[1-hydroxy-2-[3-(4-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-monohydrochlorid werden in 7,4 ml DMF mit 2,1 g Methyljodid versetzt und 12 Stunden reagieren lassen. Nach Verdünnen der Lösung mit Aceton erhält man das Ammoniumjodidhydrochlorid, welches durch Umsalzen mit Salzsäure oder über die Ammoniumhydroxydverbindung und Behandeln mit Salzsäure in die Ammonium-Chlor-hydrochlorid-Verbindung (Fp. 195-197°C) überführt wird.

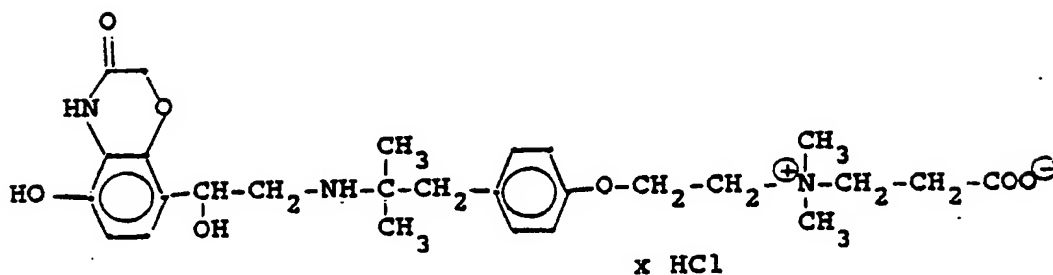
3,7 g dieser Benzyloxyverbindung werden in 50 ml Methanol mit Palladiumkohle als Katalysator unter Normalbedingungen entbenzyliert und man erhält 2 g der Titelverbindung.
Fp. 187°C (Zers.); 6,28 % d.Th.).

Die Ausgangsverbindung kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden:





Beispiel 3

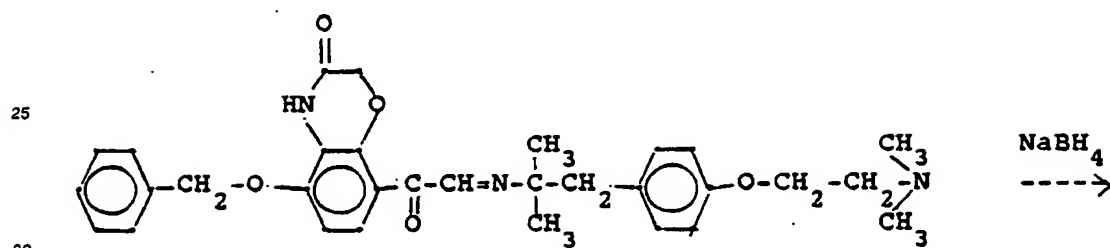
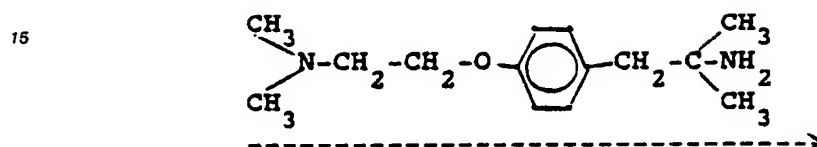
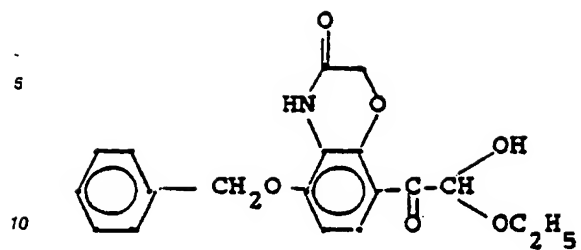


3.2 g 5'-Benzyloxy-8'-[1-hydroxy-2-[3-(4-dimethylamino-ethoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]-ethyl]-2H-1,4-benzoxazin-2-(4H)-on-monohydrochlorid werden in 8 ml Aceton mit 0,41 g β -Propiolacton versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur reagieren lassen. Nach dem Verdünnen mit Aceton werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und man erhält 2,4 g der Verbindung (Fp. 123-126°C).

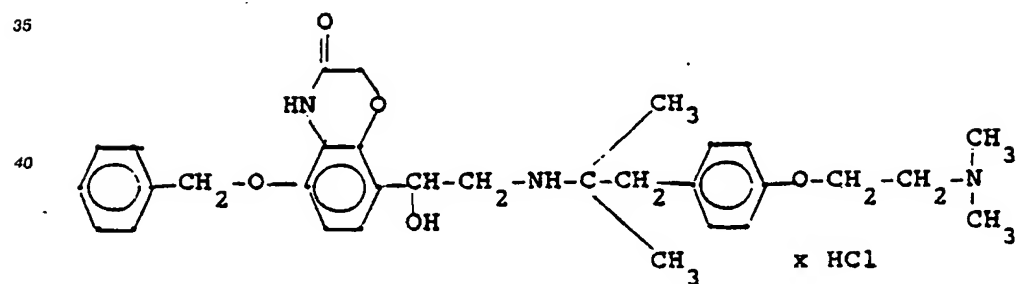
2,3 g der Benzyloxyverbindung werden in 50 ml Methanol unter Zusatz von Palladiumkohle entbenzyliert und man erhält 1,7 g der Titelverbindung.

Fp. 173-175°C, 94 % d.Th.).

Die Ausgangsverbindung kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden:



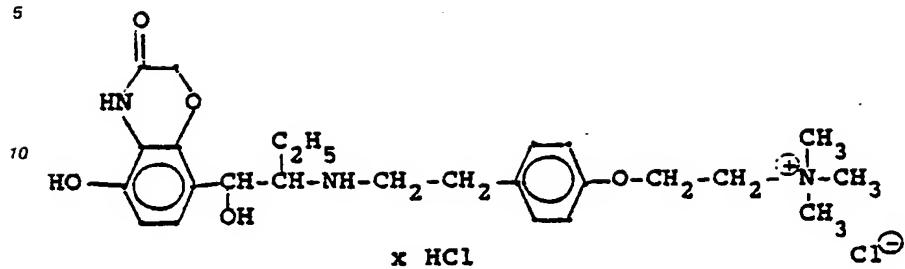
(Fp. 153-155°C)



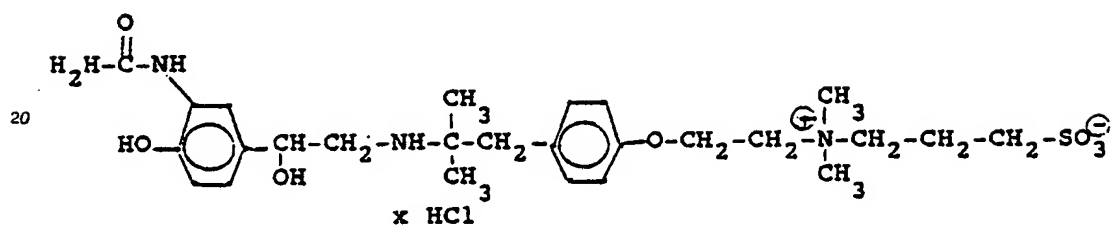
(Fp. 176-178°C)

Entsprechend den angegebenen Beispielen werden synthetisiert:

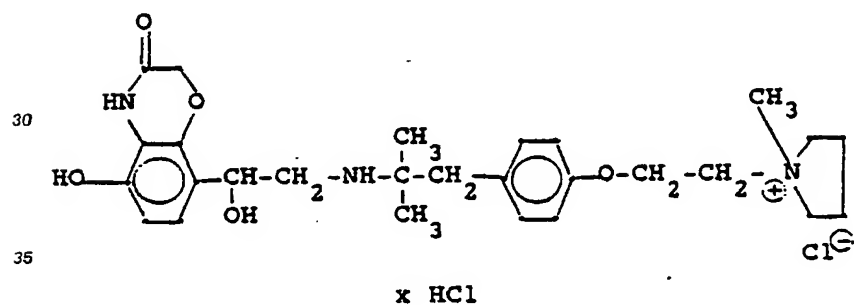
5



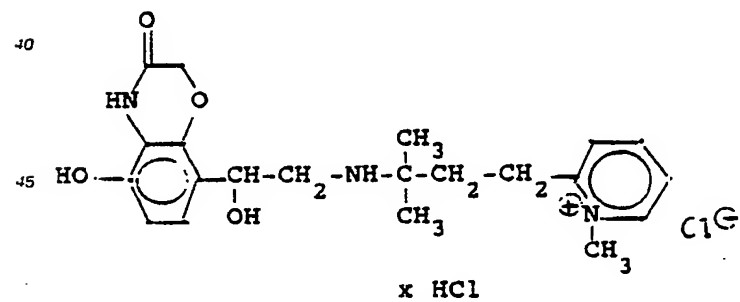
15



25

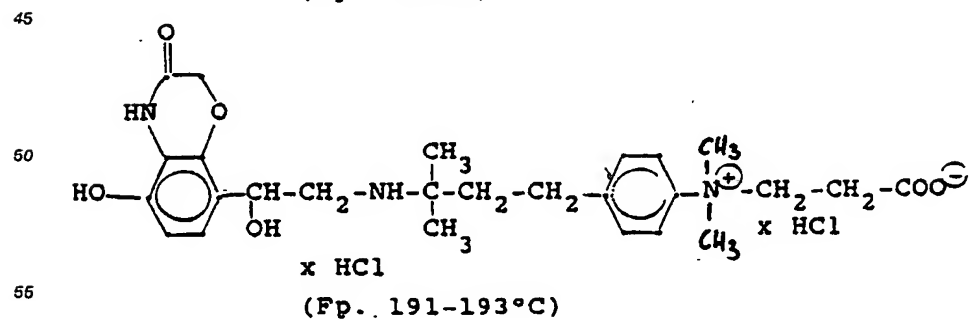
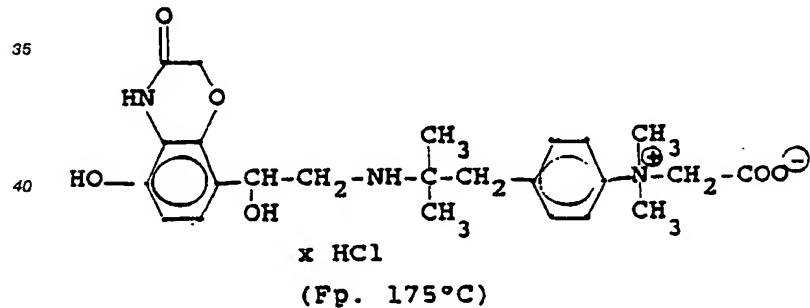
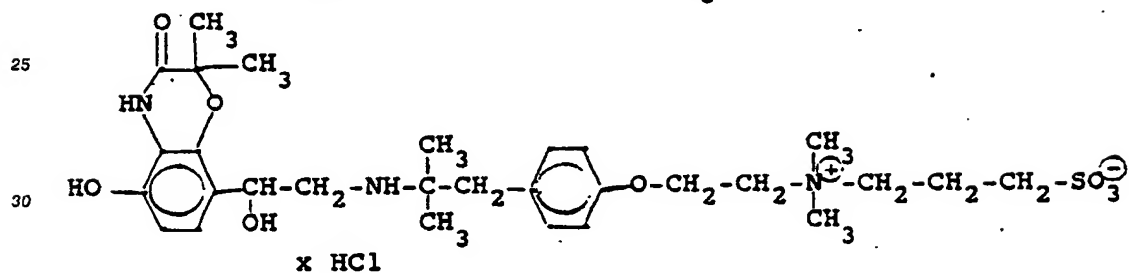
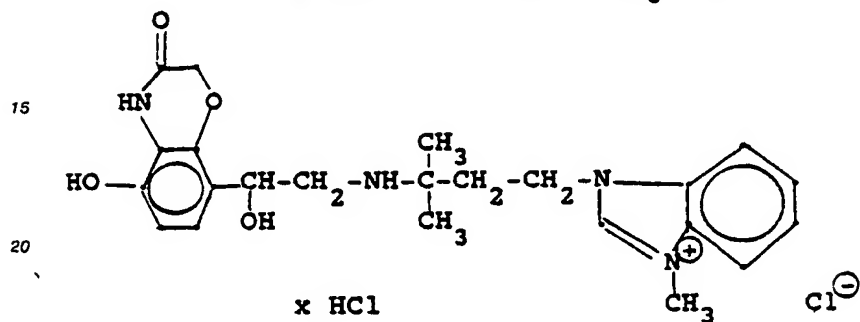
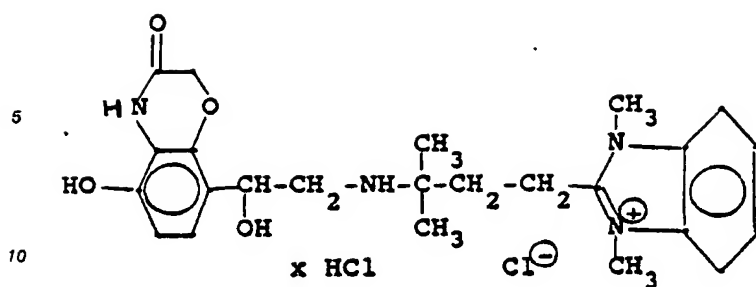


35



50

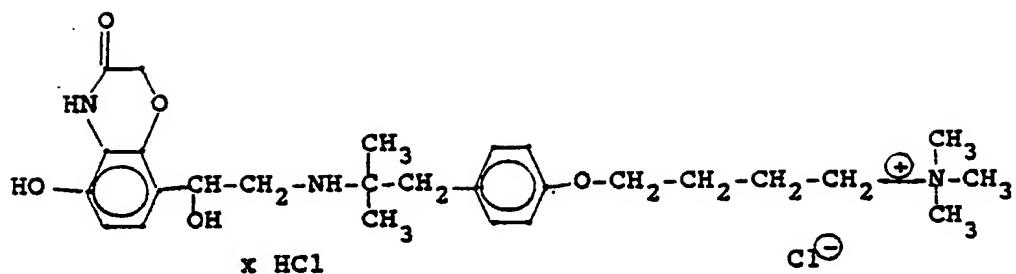
55



5

10

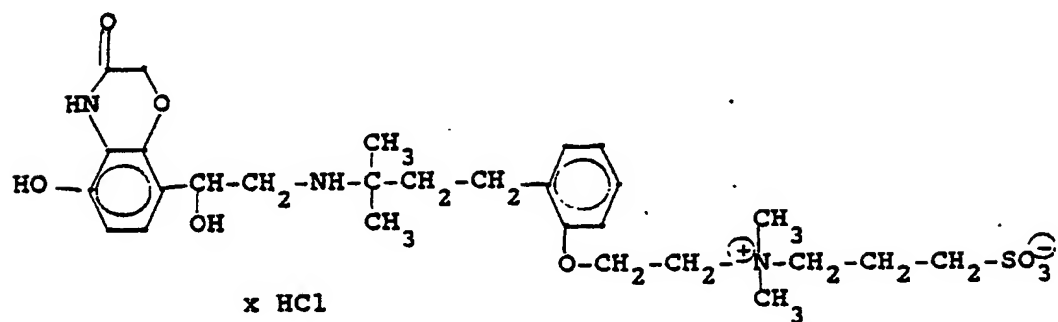
15



20

25

30



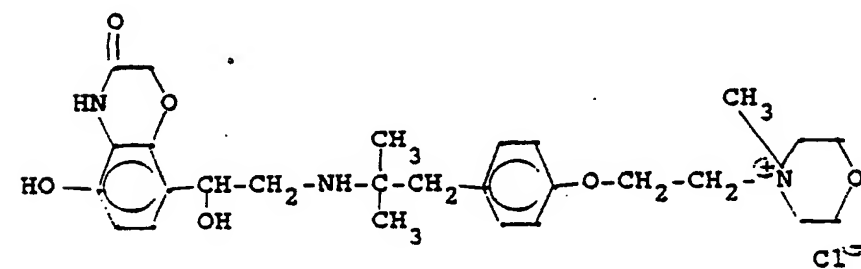
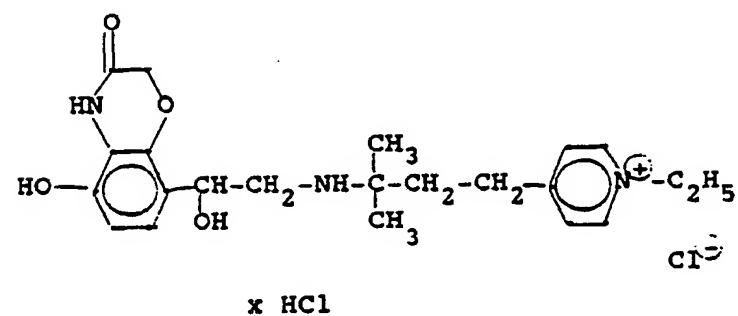
35

40

45

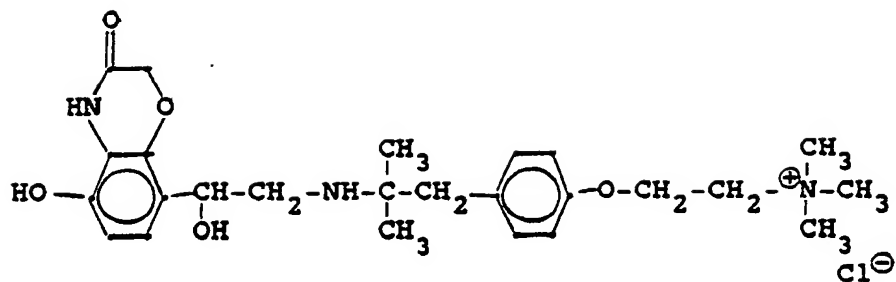
50

55



5

10

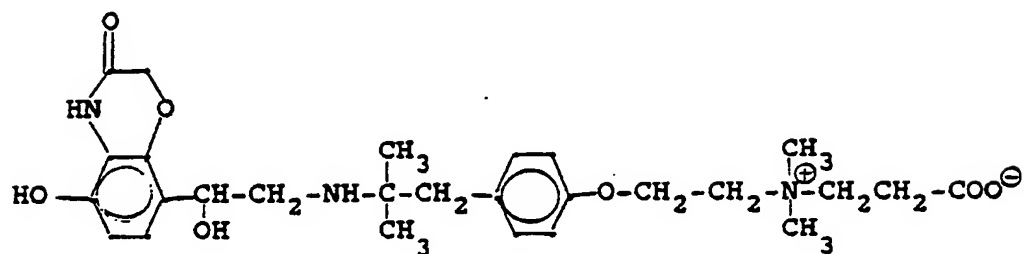
 $\times \text{HCl}$

(Fp. 235°C)

15

20

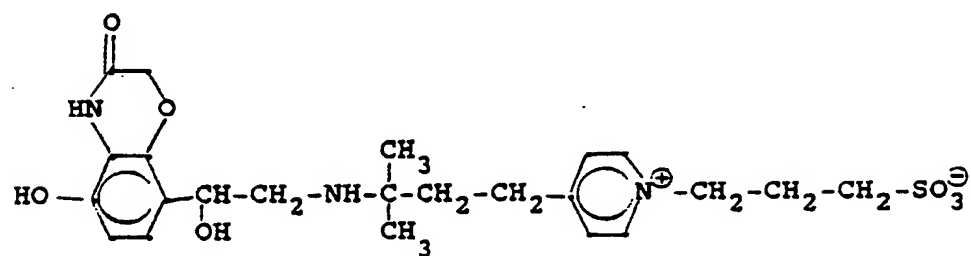
25

 $\times \text{HCl}$

(Fp. 173-175°C)

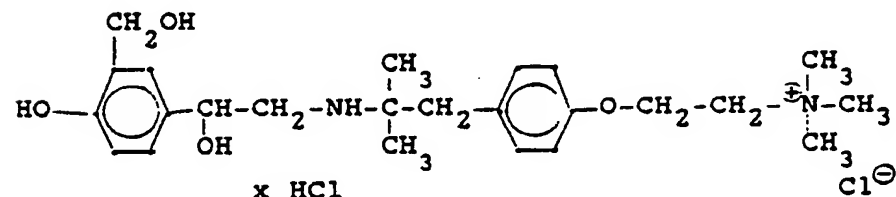
30

35

 $\times \text{HCl}$

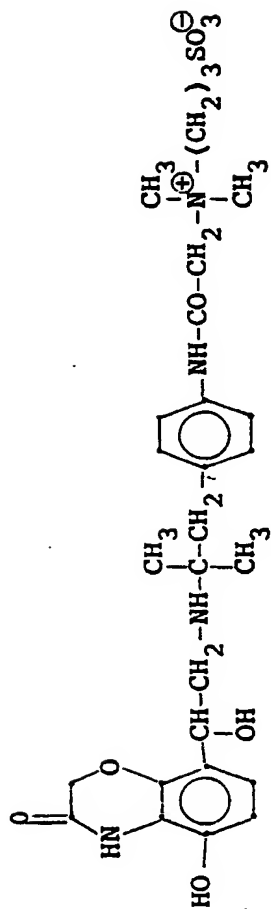
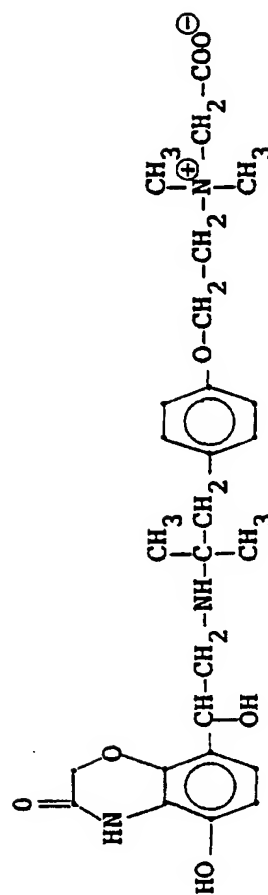
40

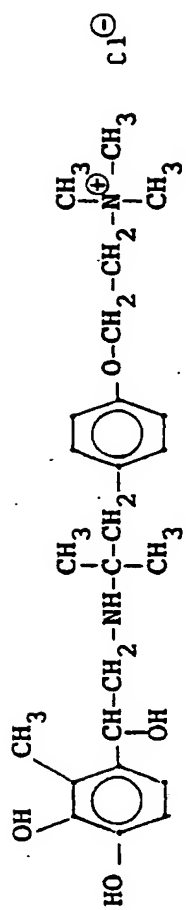
45

 $\times \text{HCl}$

50

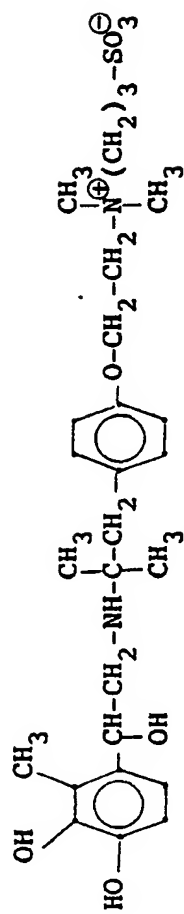
55

 $\times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (Fr. 250-255°C) $\times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (Fp. 214-216°C)

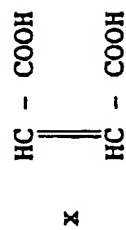


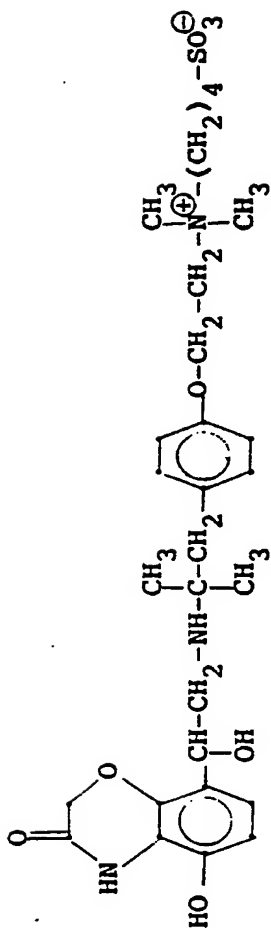
(Fp. 158-162°C)

x HCl

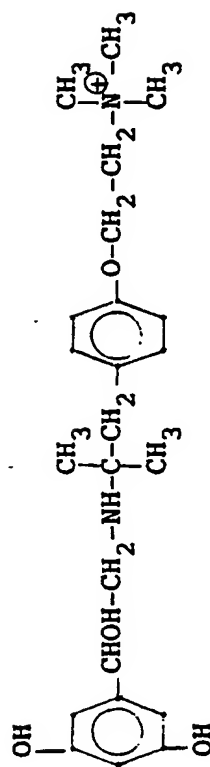


(Fp. 220-223°C)



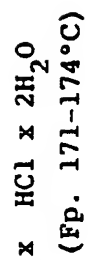
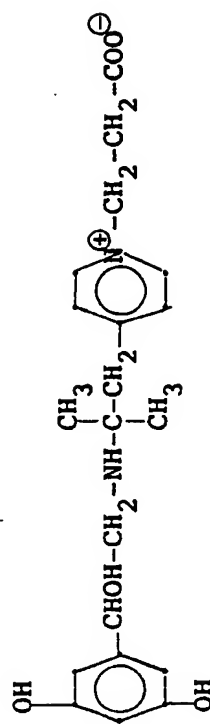
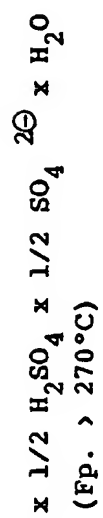
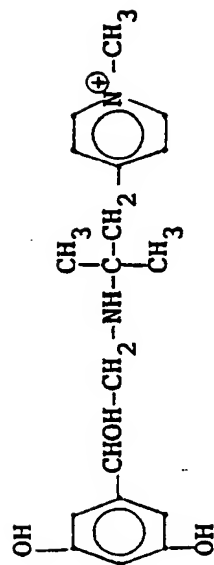


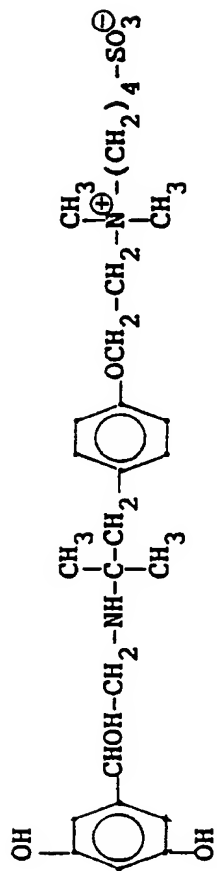
$\times \text{HCl} \times 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (Fp. 231-234°C)



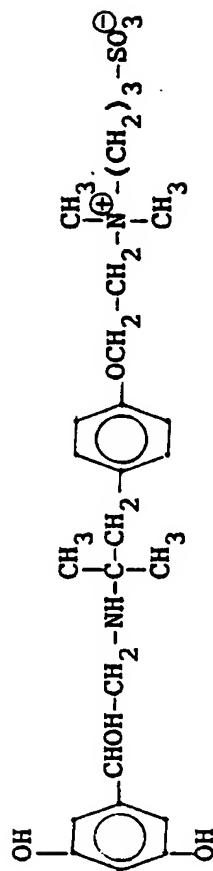
$\times 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4 \times 1/2 \text{SO}_4^{2-} \times \text{H}_2\text{O}$

(Fp. 263-265°C)





x 1/2 H₂SO₄ x H₂O
(Fp. 234-236°C)



x HCl
(Fp. 231-234°C)

5

10

15

20

25

30

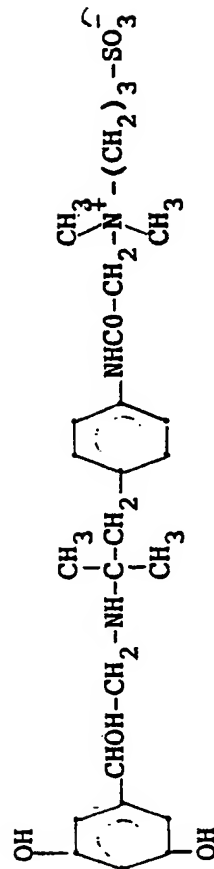
35

Beispiel 4

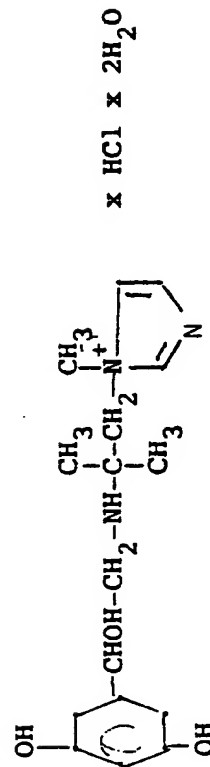
40

45

50

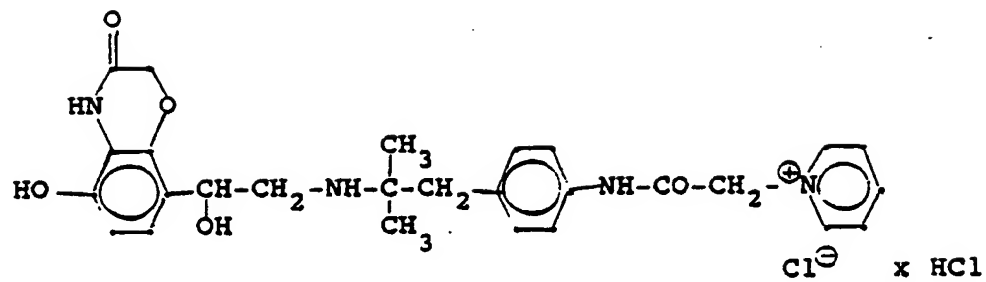


$\times \text{HCl} \times 1,5 \text{H}_2\text{O}$
(Fp. 210°C)



$\times \text{HCl} \times 2\text{H}_2\text{O}$

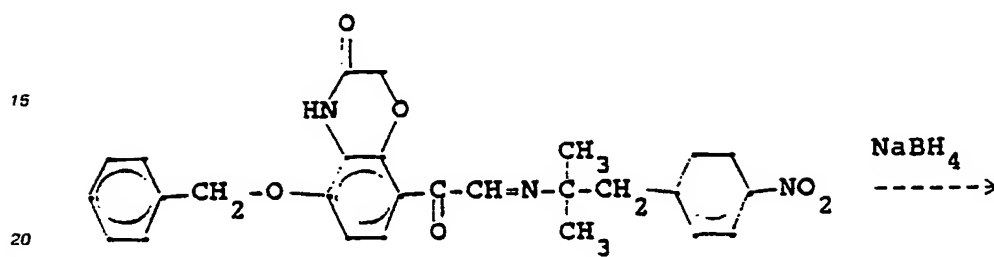
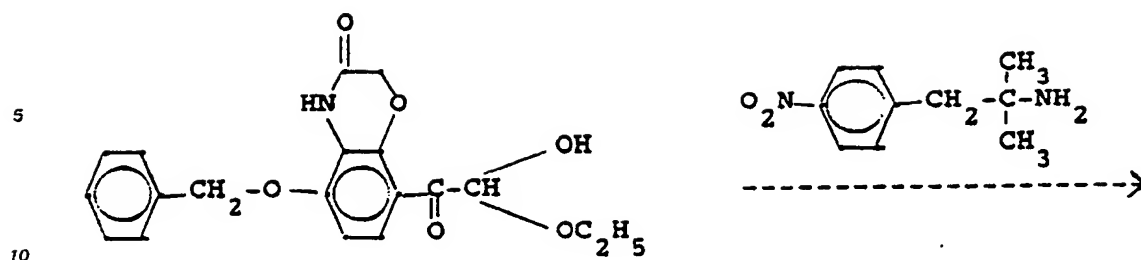
(Fp. $95-100^\circ\text{C}$)



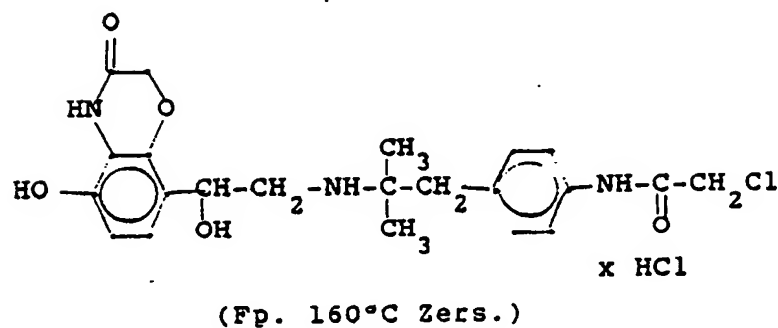
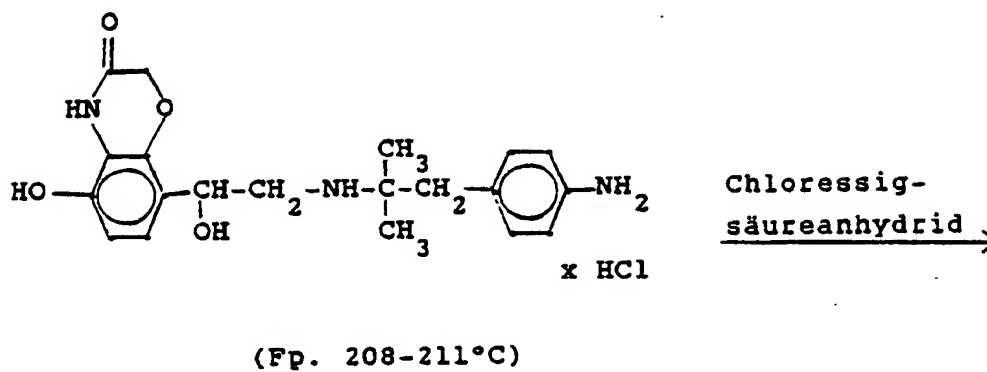
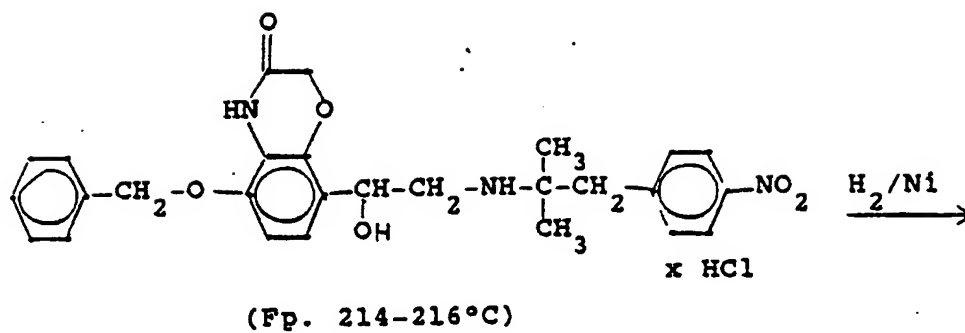
$\text{Cl}^- \times \text{HCl}$

4,4 g 5'-Hydroxy-8'-[1-hydroxy-2-[3-(4-chloracetaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]-ethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-hydrochlorid, 6 ml Pyridin und 25 ml Methanol werden 6 Stunden refluxiert, nach dem Abdestillieren des Methanols und Pyridins wird der ölige Rückstand in Alkohol gelöst und man erhält 3,8 g der Titelverbindung.
(Fp. $190-192^\circ\text{C}$; 77,5 % d. Th.).

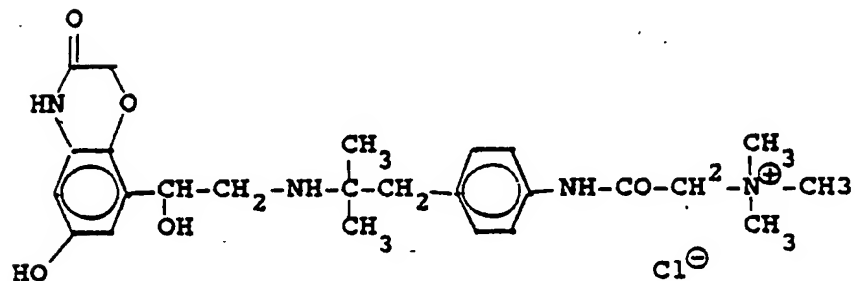
Die Ausgangsverbindung kann nach folgenden Verfahren hergestellt werden:



(Fp. 151-154°C)



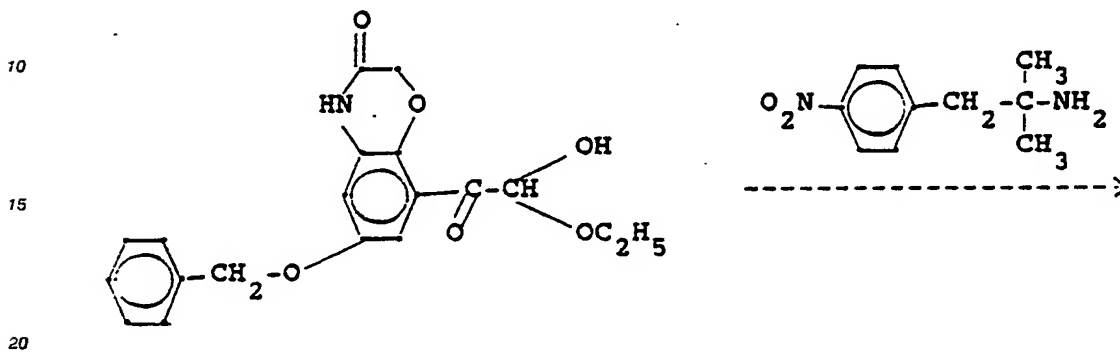
45 Beispiel 5

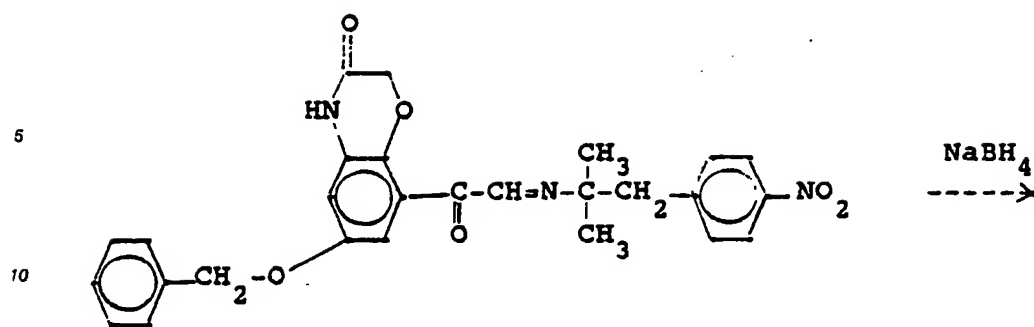


2,7 g 6'-Hydroxy-8'-{1-hydroxy-2-[3-(4-chloracetaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]-ethyl}-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on-hydrochlorid, 25 ml Methanol und 3 ml 30%ige Trimethylaminlösung werden 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, konzentriert und das erhaltene Öl in Alkohol gelöst. Nach 1 Stunde werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und man erhält 2 g der Titelverbindung.

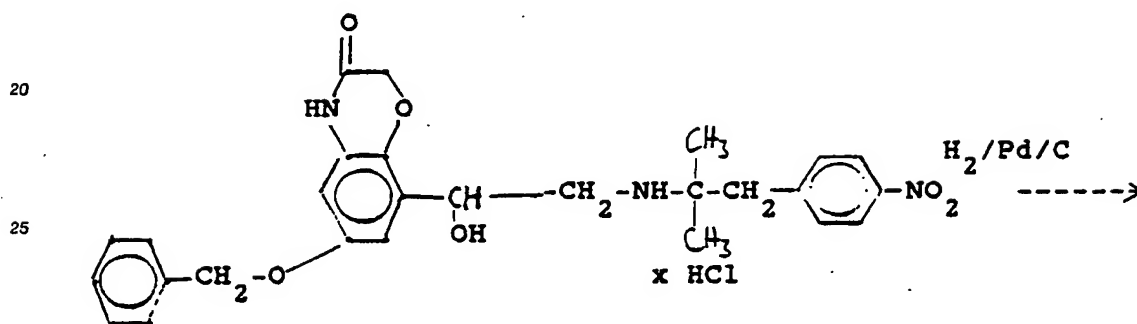
(Fp. 203-208° C, 65% d.Th.)

Die Ausgangsverbindung kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

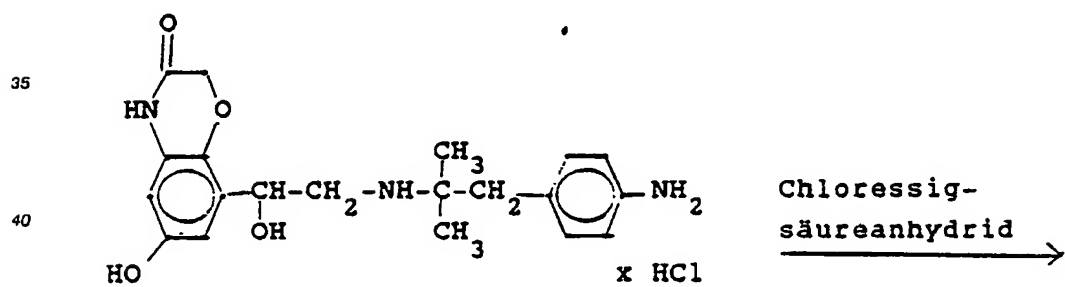




(Fp. 140-142°C)



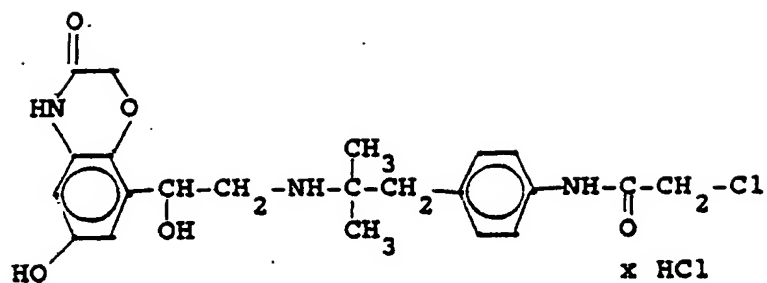
(Fp. 232-234°C)



(Fp. 266-268°C)

5

10



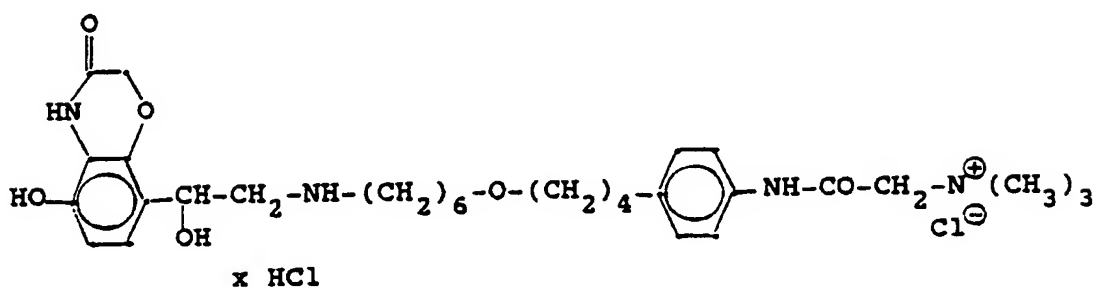
(Fp. 185-189°C)

15

In analoger Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

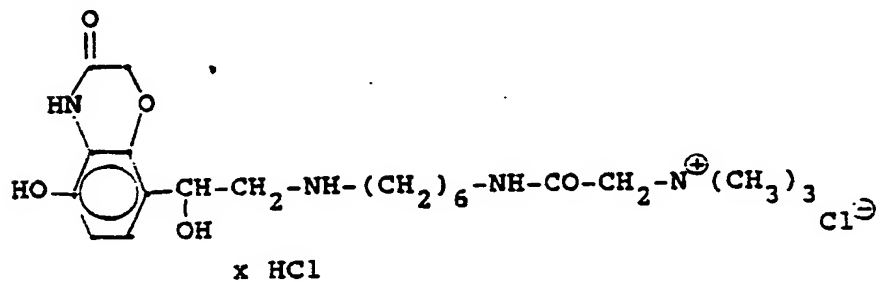
20

25



30

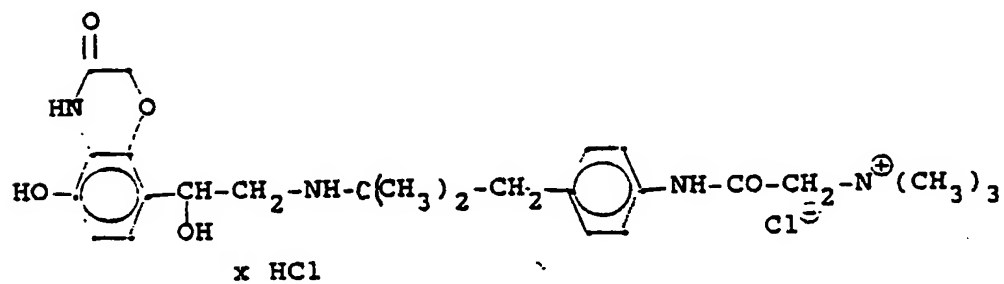
35



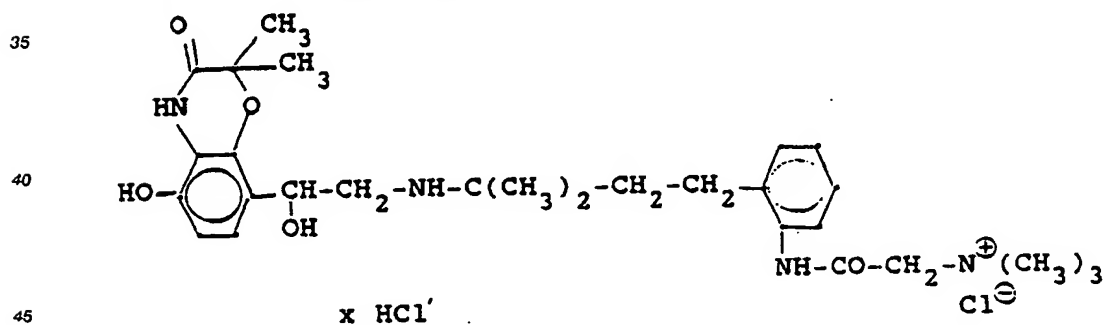
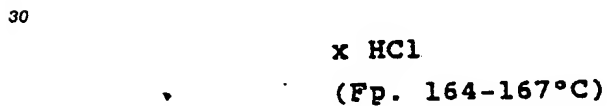
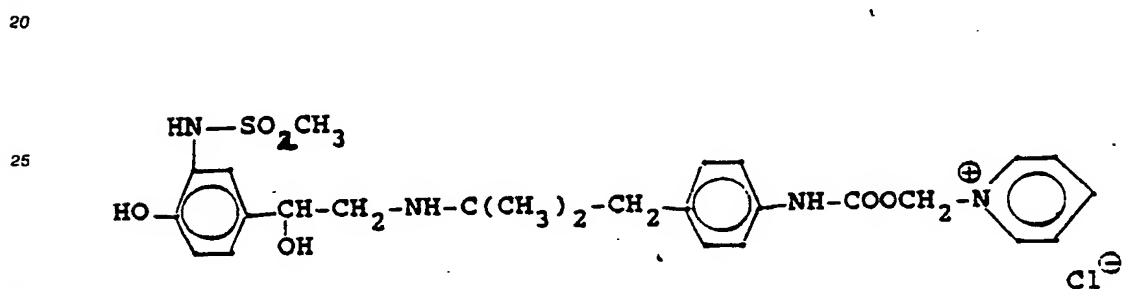
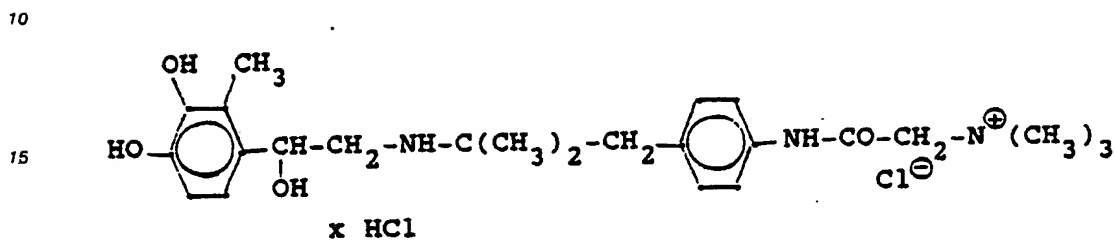
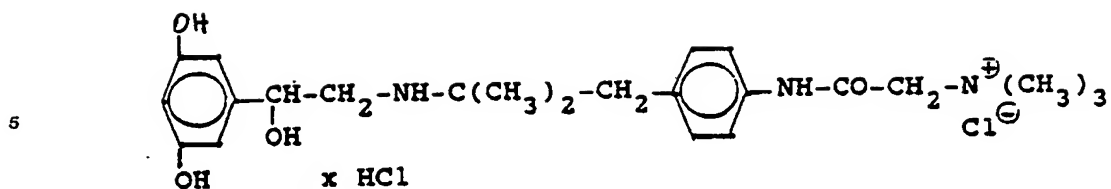
40

45

50



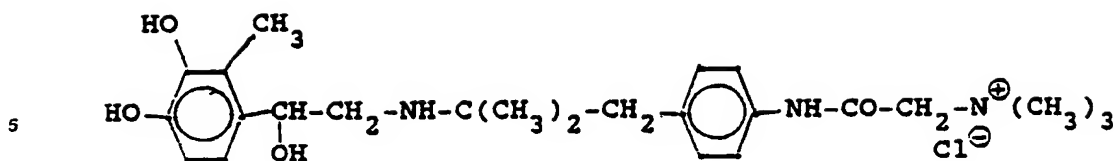
55



50 Zu Verfahren 3

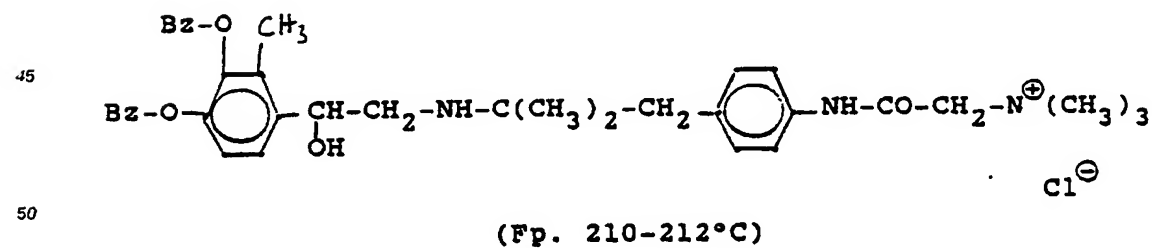
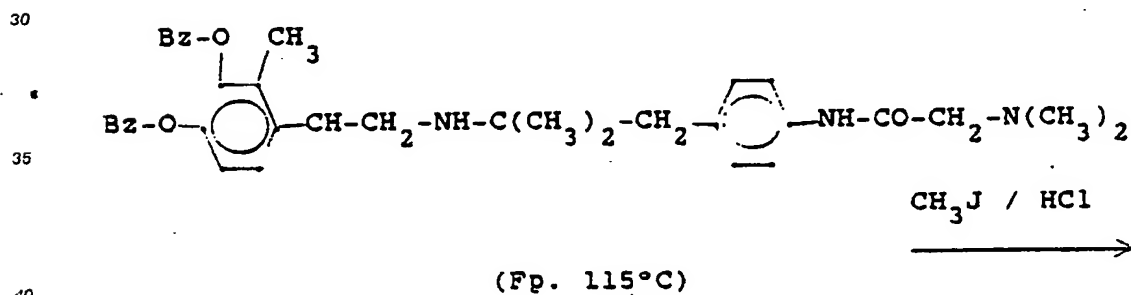
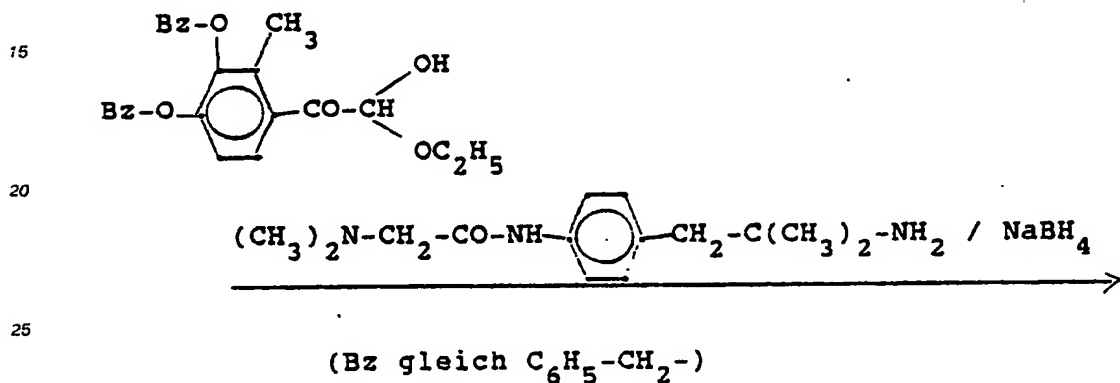
Beispiel 6

55

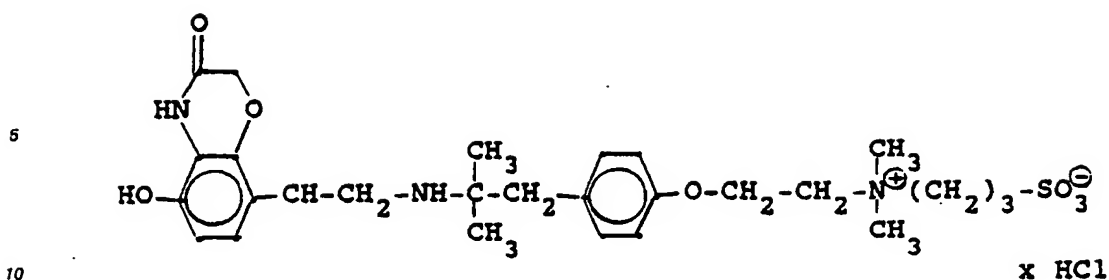


10 4,2 g der Dibenzyl-oxyverbindung (siehe unten) werden mit Wasserstoff in Methanol mit Palladiumkohle als Katalysator unter Normalbedingungen entbenzyliert und man erhält 2,5 g der Titelverbindung. (81 % d.Th.).

Die Ausgangsverbindung kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

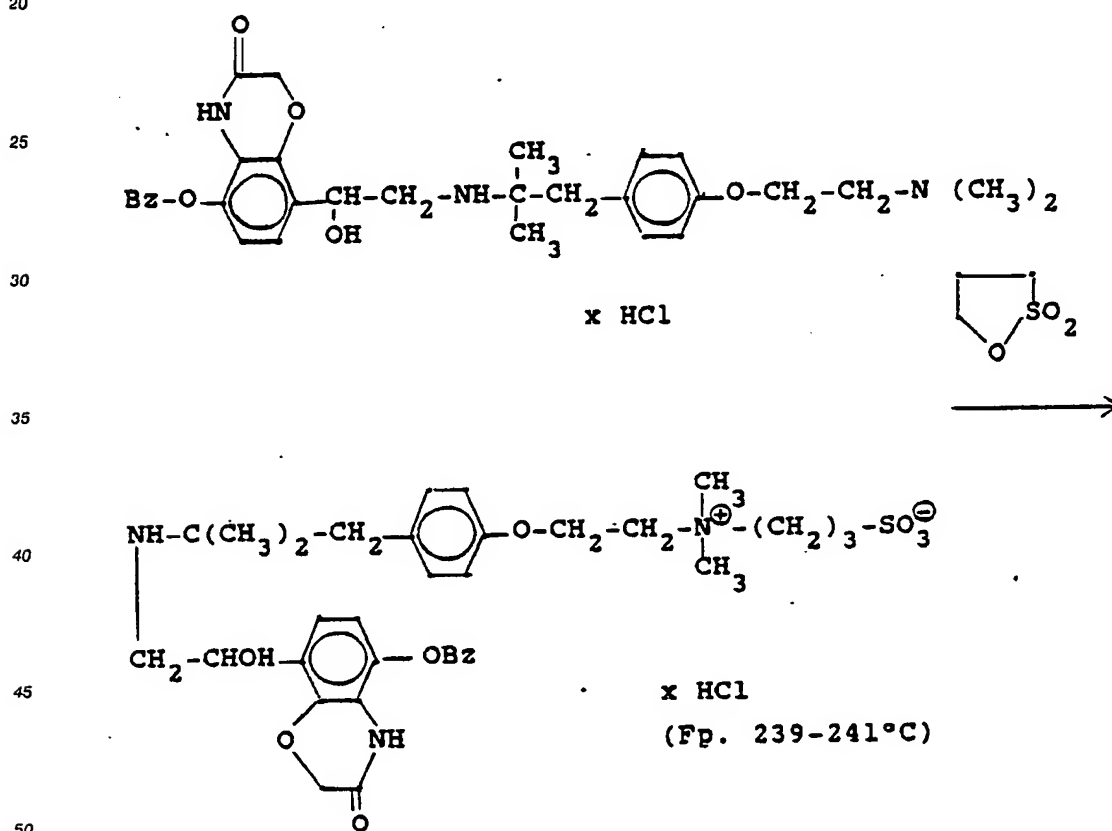


55 Beispiel 7

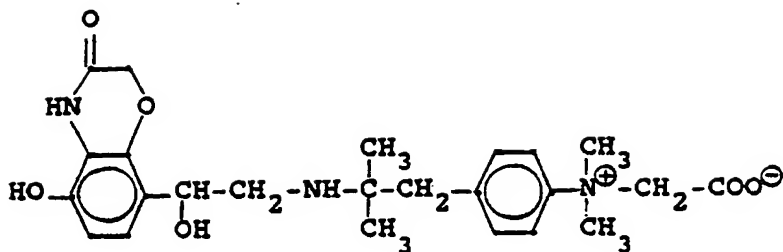


3,5 g Benzyloxyverbindung (siehe unten) werden in 50 ml Methanol mit Wasserstoff unter Zusatz von 0,5 g Palladiumkohle (5%ig) als Katalysator unter Normalbedingungen entbenzyliert. Nach beendeter Aufnahme wird der Katalysator abgesaugt, das Methanol unter vermindertem Druck am Rotavapor abdestilliert und der Rückstand in ca. 90%igem Alkohol gelöst. Nach dem Animpfen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,9 g der Titelverbindung, (Fp. 240 °C; 93 % d.Th.)

Die Ausgangsverbindung kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden (Bz gleich Benzyl)

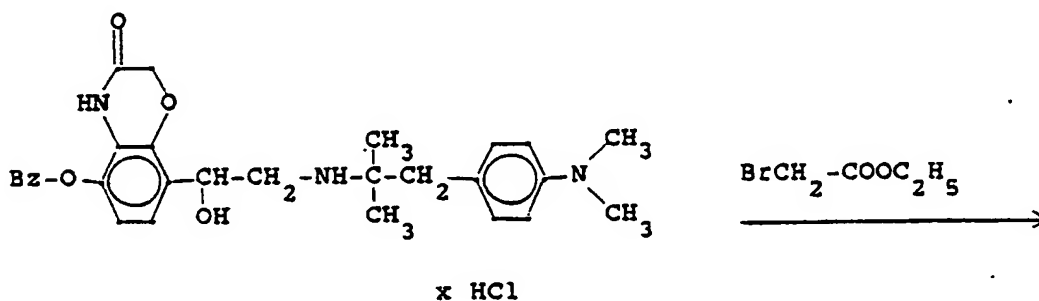


55 Beispiel 8



2,4 g Benzyloxyverbindung werden in 50 ml Methanol und 10 ml Wasser mit Wasserstoff unter Zusatz von 0,5 g Palladiumkohle als Katalysator unter Normalbedingungen entbenzyliert. Nach beendeter Aufnahme wird der Katalysator abgesaugt, das Methanol unter vermindertem Druck am Rotavapor abdestilliert und der Rückstand mit Alkohol verrieben. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und einmal mit Wasser/Alkohol umgefällt. Man erhält 1,6 g der Titelverbindung (Fp. 175 °C Zers., 71% dTh.)

Die Ausgangsverbindungen werden nach folgendem Verfahren hergestellt:





25

30

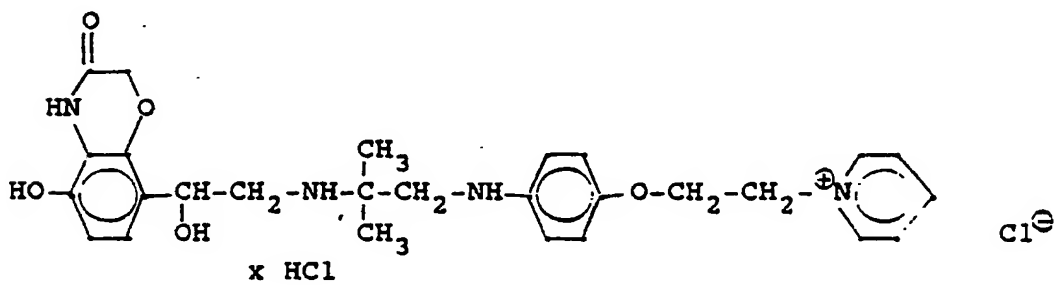
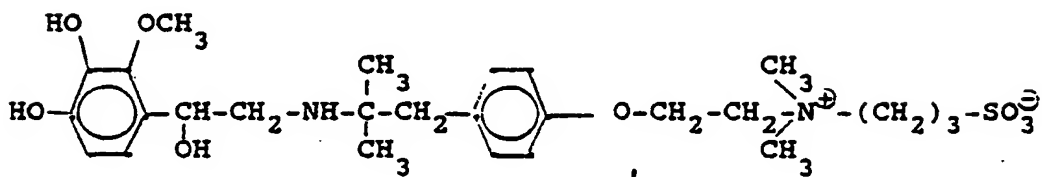
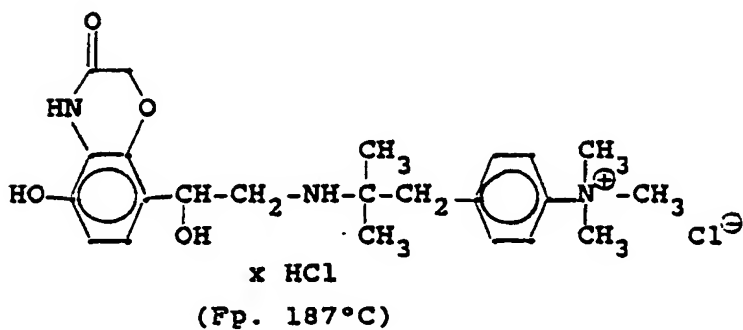
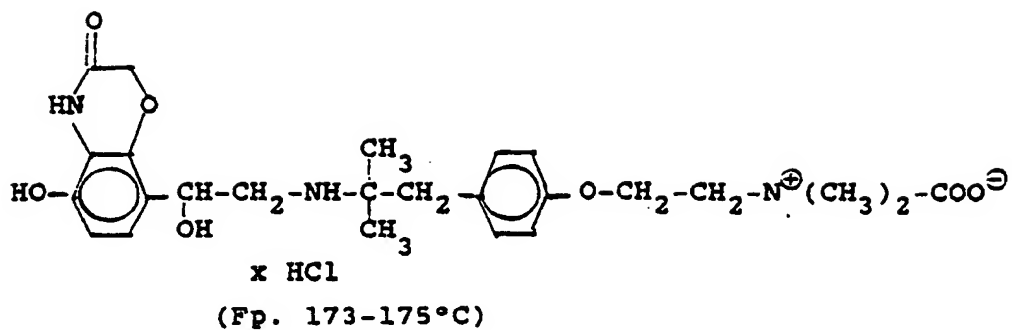
35

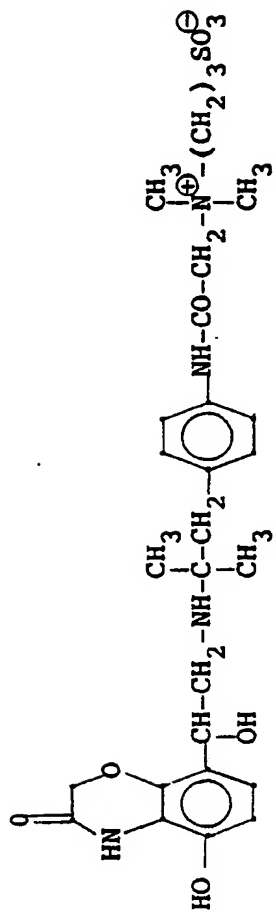
40

45

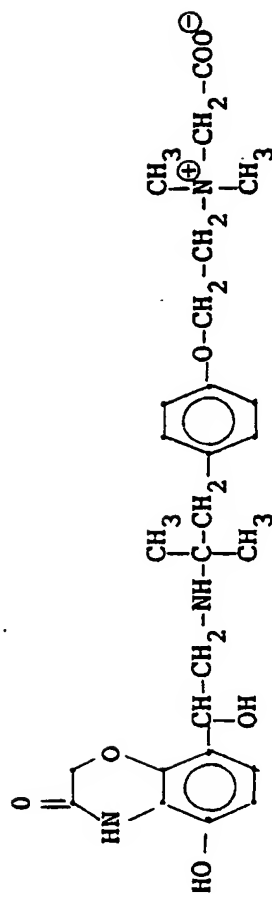
50

55

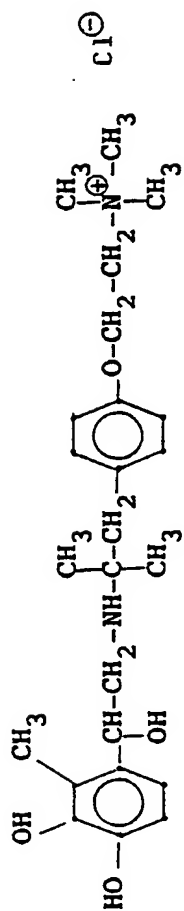




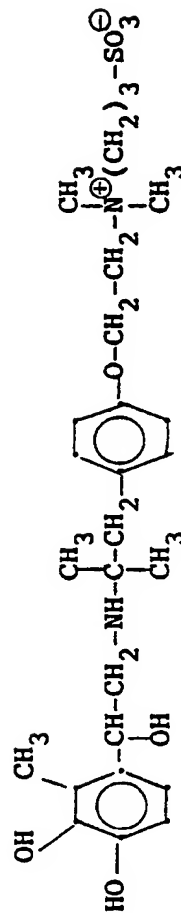
$\times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (Fp. 250-255°C)



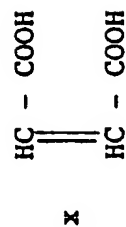
$\times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (Fp. 214-216°C)

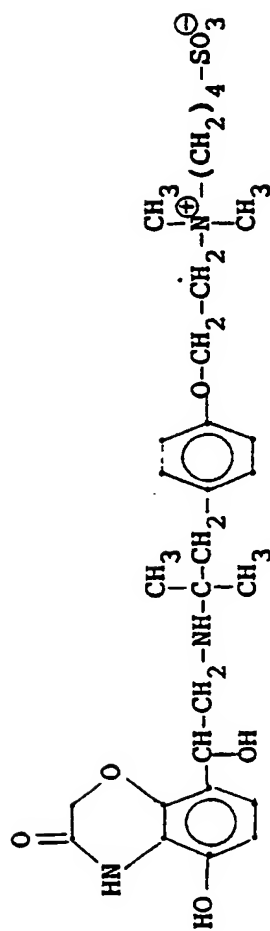


(Fp. 158-162°C)

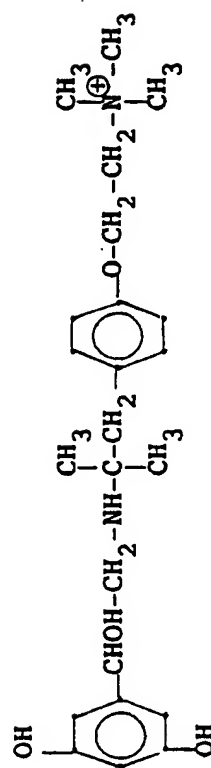
 $\times \text{HCl}$ 

(Fp. 220-223°C)

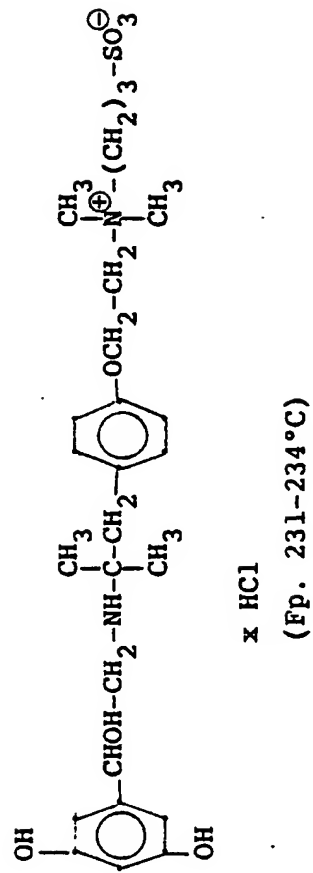
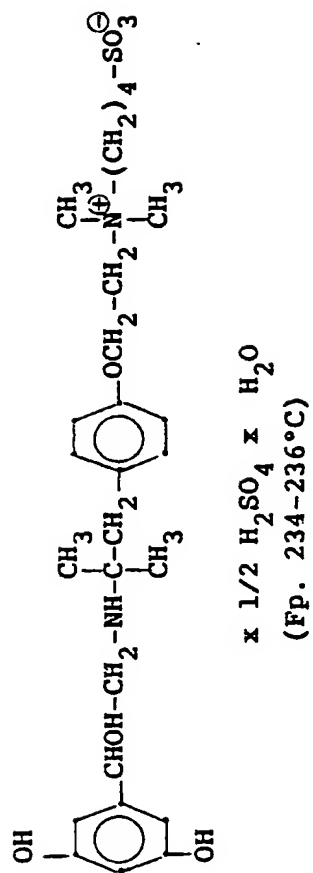


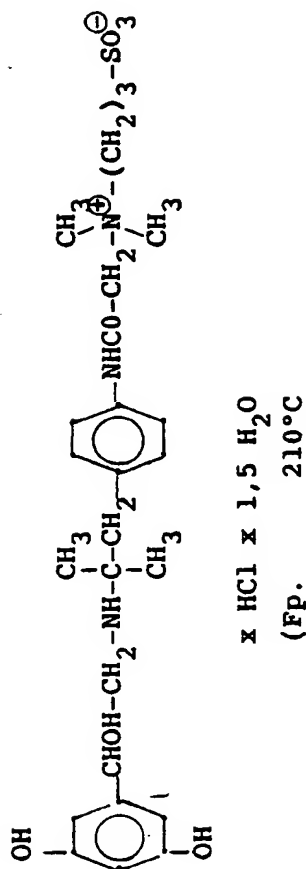


(Fp. 231-234°C)

 $\times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$  $\times 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4 \times 1/2 \text{SO}_4^{2-} \times \text{H}_2\text{O}$

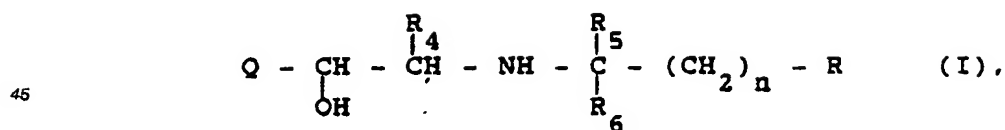
(Fp. 263-265°C)





Ansprüche

40 1. Verbindungen der Formel



in der

50 Q: den substituierten Phenylrest broncholytisch wirksamer Verbindungen;

R: einen Rest, insbesondere einen Alkoxy-, Arylalkoxy-, Aryloxyalkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Arylcarbonamidorest, einen heterocyclischen Rest oder heterocyclisch substituierten Carbonamidorest, der eine quartäre Ammoniumgruppierung enthält;

R₄: H, CH₃, C₂H₅;

55 R₅: H, CH₃;

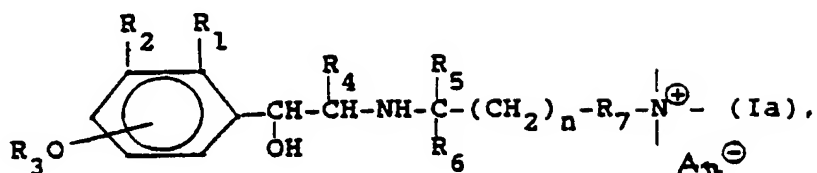
R₆: H, CH₃;

n: 1, 2, 3, 4 oder 5

bedeutet, gegebenenfalls in Form reiner Enantiomere oder in Form von Enantiomergemischen, sowie die

Salze mit anorganischen und organischen Säuren.

2. Verbindungen der Formel



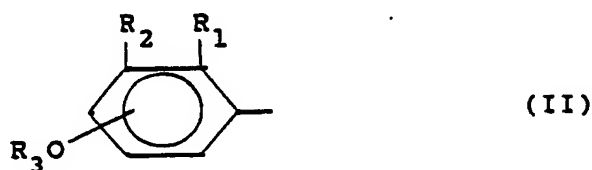
in der

n: 1, 2, 3, 4 oder 5;

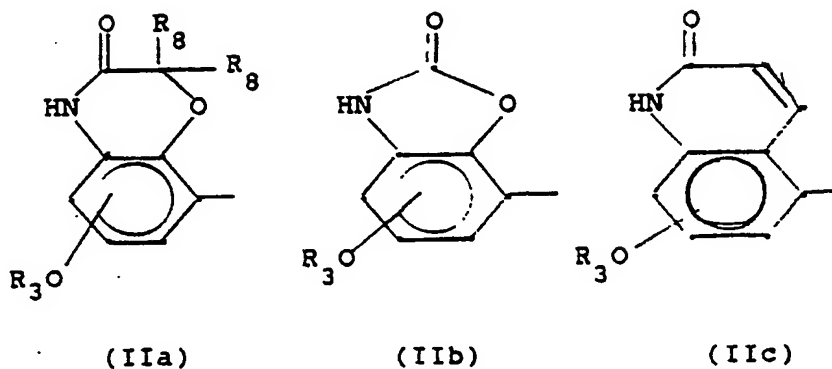
R₁: H, CH₃, OCH₃, Cl, F;

R₂: H, R₃O, CH₂OH, NHCHO, NHCOCH₃, NHSO₂CH₃, NHCONH₂;

R₃: H, Acyl, N,N-Dialkylcarbamoyl, wobei sich die Gruppe R₃O in 4- oder 5-Stellung befindet;
die Gruppe



außerdem für



steht:

R₄: H, CH₃, C₂H₅;

R₅: H, CH₃;

R₆: H, CH₃;

R₇: eine Einfachbindung oder ein zweibindiges Brückenglied, das auch über Ringatome eines Heterocyclus an den Ammoniumstickstoff gebunden sein kann;

R₈: H oder CH₃;

-N⁺: eine quartäre Ammoniumgruppe.

An⁻: 1 Äquivalent eines Anions

bedeutet, gegebenenfalls in Form reiner Enantiomerer oder in Form von Enantiomerengemischen, sowie die Salze mit anorganischen und organischen Säuren.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, in denen die Gruppierung -R₇-N⁺- für

-E (III a)

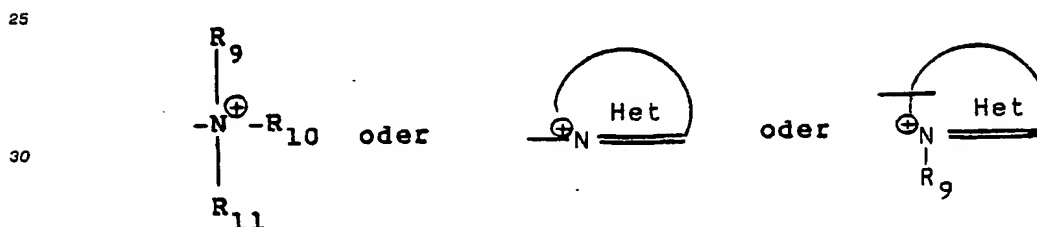
-Ar-B-E (III b)

- O-Ar-B-E (III c)
 -NH-CO-E (III d)
 -NH-CO-Ar-B-E (III e)
 -O-(C_mH_{2m})-A-E (III f)
 5 -O-(C_mH_{2m})-A-Ar-B-E (III g)



stehen, während n und R₁ bis R₆ die obige Bedeutung haben und

- 20 m: 2, 3, 4, 5 oder 6;
 A: eine Einfachbindung oder NH-CO-(C₁-C₄)-Alkylen;
 B: eine Einfachbindung oder -O-(C₁-C₄)-Alkylen-, -NH-CO-(C₁-C₄)-Alkylen-, -(C₁-C₄)-Alkylen-;
 D: -(C₁-C₄)-Alkylen-
 E: die Gruppen



35 Ar: Arylen, insbesondere unsubstituiertes oder substituiertes Phenylen oder Naphthylen;

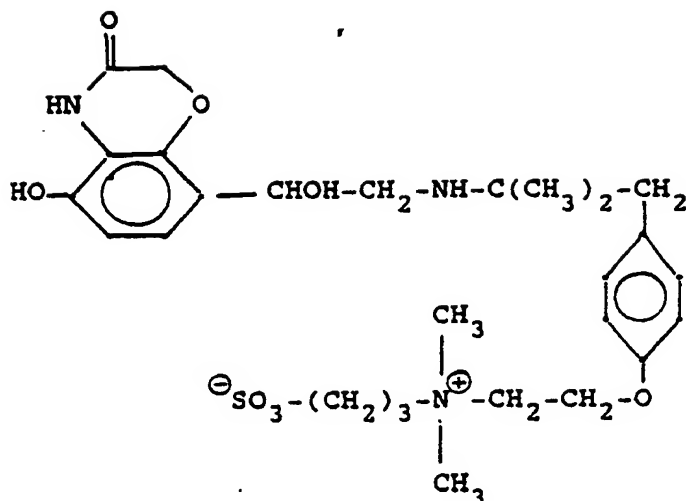


N-Heterocyclen, die mit einem Benzolring kondensiert und unsubstituiert oder substituiert sein können und die gegebenenfalls ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome im Ring enthalten können;

- 45 R₉: (C₁-C₄)-Alkyl;
 R₁₀: (C₁-C₄)-Alkyl;
 R₁₁: (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-COO[⊖],
 (C₁-C₄)-Alkylen-SO₃[⊖],
 (C₁-C₄)-Alkylen-OH, (C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 50 R₉ und R₁₀ gemeinsam auch (C₄-C₆)-Alkylen
 bedeuten.

4. Die Verbindung der Formel

55



und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

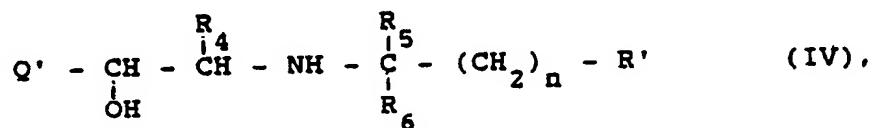
5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, neben an sich bekannten Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.

7. Verwendung von therapeutisch ausreichenden Mengen von Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 bei der Behandlung von Krankheiten.

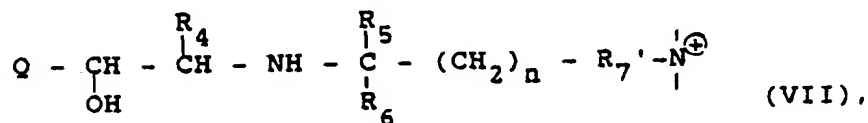
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 nach an sich bekannten Verfahren, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel

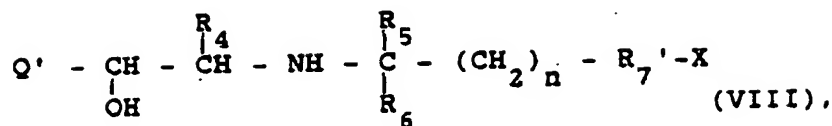


in der n, R₄, R₅ und R₆ die obige Bedeutung haben und R' für einen Rest steht, der mit R übereinstimmt, außer daß er anstelle der quartären Ammoniumgruppe eine tertiäre Aminogruppe enthält, und in der Q' die gleiche Bedeutung wie Q hat, wobei jedoch etwa darin vorhandene OH-Gruppen, wie auch die zentrale NH-Gruppe, durch hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppen geschützt sein können, mit geeigneten Alkylierungsmitteln umgesetzt und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen mit Wasserstoff/Katalysator entfernt oder

b) daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin die Symbole die obige Bedeutung haben, R₇' eine solche Gruppe R₇ darstellt, die über ein aliphatisches C-Atom an den quartären Ammoniumstickstoff gebunden ist, eine Verbindung der Formel

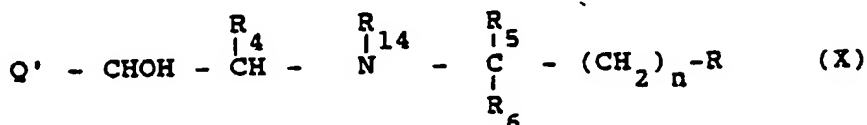


worin die Symbole die obige Bedeutung haben und X eine Gruppe bedeutet, die unter Bindung von R_7' -
(und damit Quaternisierung) an das Stickstoffatom eines entsprechenden tertiären Amins abgespalten wird,
mit einem tertiären Amin - N -

umsetzt

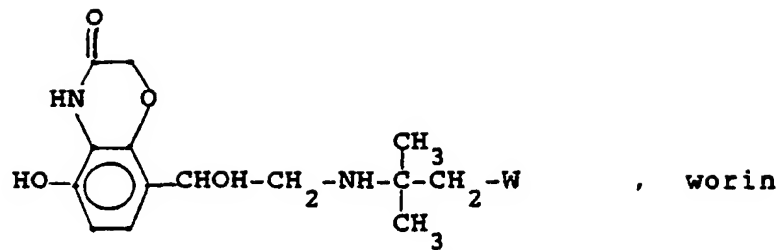
oder

c) daß man aus einer Verbindung der Formel

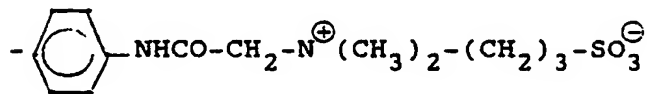
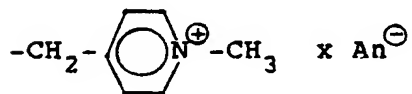
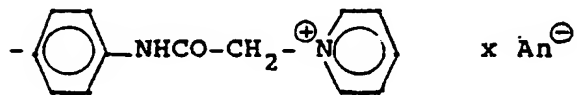
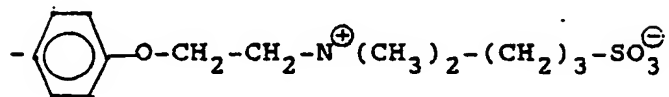
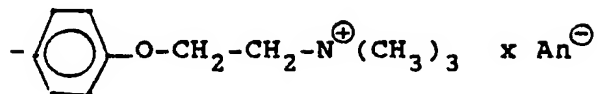


in der R_{14} für Wasserstoff oder eine hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe steht und die übrigen
Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die Verbindung X mindestens eine hydrogenoly-
tisch abzusplattende Gruppe enthält, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators die
Schutzgruppe entfernt
und daß man gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren in
Säureadditionssalze überführt.

9. Die Verbindungen der Formel



W für



worin An^- ein Äquivalent eines Anions bedeutet, und ihre Säureadditionssalze.

40 10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 9 bei der Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von Bronchospasmen.